Aus der Abteilung für Nuklearmedizin
der Universität Würzburg
Leiter: Professor Dr.med. W. Börner

ZUR REZIDIVPROPHYLAXE NACH RESEKTION EUTHYREOTER STRUMEN

Inaugural-Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Adalbert Weber
aus Schollbrunn/Spessart

Würzburg, den 27.10.1981

Aus der Abteilung für Nuklearmedizin
der Universität Würzburg
Leiter: Professor Dr.med. W. Börner

ZUR REZIDIVPROPHYLAXE NACH RESEKTION EUTHYREOTER STRUMEN

Inaugural-Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Adalbert Weber
aus Schollbrunn/Spessart

Würzburg, den 27.10.1981

Referent:	Professor Dr.med. W. Börner
Korreferent:	Professor Dr.med. E. Kern
Dekan:	Professor Dr.med. K.-A. Bushe

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1.	E I N L E I T U N G	1
2.	M E T H O D I K	3
2.1	Untersuchungsgut	
2.2	Terminwahl der Untersuchungen	3
2.3	Klinische Parameter	3
2.4	Labordiagnostik	4
2.5	Statistische Methoden	5
3.	E R G E B N I S S E	6
3.1	Laborwerte und klinischer Befund	6
3.1.1	Schilddrüsenspezifische In-vitro-Tests	6
3.1.2	Nichtschilddrüsenspezifische Serumbefunde	16
3.1.3	Klinischer Befund	19
3.2	Einfluß von Heparin	19
3.3	Einfluß des Alters der Patienten	21
3.4	Zeitlicher Verlauf der In-vitro-Testparameter bei einseitiger und beidseitiger Strumaresektion	21
3.5	Zeitlicher Verlauf der In-vitro-Testparameter in Abhängigkeit vom TSH-Basisspiegel 24 Wochen post operationem	25
3.6	Zeitlicher Verlauf der In-vitro-Testparameter in Abhängigkeit vom TSH-Spiegel nach TRH-Verabreichung (TSH_{30}) 24 Wochen post operationem	28
3.7	Ein Fall von klinisch manifester Hypothyreose	31

Seite

4. DISKUSSION 34

4.1 Laborwerte und klinischer Befund nach Resektion euthyreoter Knotenstrumen 34

4.1.1 Aussagekraft klinischer Symptome 34

4.1.2 Bedeutung nichtschilddrüsenspezifischer Laborparameter 35

4.1.3 Schilddrüsenspezifische In-vitro-Diagnostik 35

4.2 Beeinflussung der In-vitro-Diagnostik durch Heparin 38

4.3 Einfluß von ein- und beidseitiger Strumaresektion auf die Schilddrüsenfunktion 38

4.4 Ansätze zu einer differenzierten Rezidivprophylaxe 39

4.5 Empfehlung der generellen Strumarezidivprophylaxe 41

5. ZUSAMMENFASSUNG 44

LITERATURVERZEICHNIS I - V

für Angela

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543519_0095

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

CPBA	Competitive Proteine Binding Analysis
RIA	Radioimmunoassay
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
TRH	Thyrotropin-Releasing Hormone
T_3U	Schilddrüsenhormon-Bindungstest (T_3-Uptake-Test, früher T_3-Test)
T_4	Thyroxin
T_3	Trijodthyronin
FT_4-I	Freies-Thyroxin-Index (Produkt aus T_3U und T_4-Testergebnis)
TSH_0	basaler TSH-Serumspiegel
TSH_{30}	TSH-Serumspiegel 30 min nach Stimulation mit TRH
TSH	Anstiegsdifferenz = $TSH_{30} - TSH_0$
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase

1. EINLEITUNG

Der Anteil der Operationen von Rezidivstrumen an der Anzahl der Strumaresektion betrug vor 2 Jahrzehnten an manchen Kliniken bis zu 50 % (2). Damals wurde praktisch noch keine Strumarezidivprophylaxe durchgeführt.
Die Rezidivoperation bringt aber bekanntlich ein erhöhtes Risiko an Komplikationen wie Recurrensparese, Nachblutung, Tetanie, Wundheilungsstörungen oder Tracheomalazie mit sich (12). Dies zeigt die Notwendigkeit, den Ursachen der Entstehung des Strumarezidivs nachzugehen, um eine gezielte Rezidivprophylaxe betreiben zu können.
Über die Verlaufskontrolle hinaus stellt sich heute die Frage, ob bereits wenige Tage oder erst mehrere Monate nach der Operation der Schilddrüsenhormonspiegel, der TSH-Basisspiegel und möglicherweise weitere Laborparameter einen Hinweis für die Entstehung eines Strumarezidivs ergeben könnten.

Eine Rezidivstruma dürfte durch eine latente Hypothyreose bedingt sein. Der Erstbeschreiber der Hypothyreose, GULL (1874), faßte die Schilddrüsenunterfunktion als ein "all or non phenomenon" auf. Seit Jahren versucht man mit Hilfe besonders wertiger Parameter eine bessere und frühere Beurteilung des klinischen Bildes zu ermöglichen (4,5,6,23). Heute stehen Laboruntersuchungen zur Verfügung, die es gestatten, die Schilddrüsenfunktion, die periphere Stoffwechsellage und die Hypothalamus-Hypophysenfunktion relativ exakt und frühzeitig zu erfassen (13). Dadurch ist z.B. eine Unterteilung der Schilddrüsenunterfunktion in verschiedene Stufen möglich:
- die "subklinische" oder "latente" Hypothyreose;
- die leichte Schilddrüsenunterfunktion mit einzelnen, nur zum Teil spezifischen Symptomen;
- die klinisch manifeste Hypothyreose.

Der Begriff der "subklinischen Hypothyreose" kann definiert werden als ein asymptomatisches Stadium, in dem eine verminderte Schilddrüsenaktivität noch kompensiert wird durch eine erhöhte TSH-Ausschüttung, um eine euthyreote Stoffwechsellage zu gewährleisten (13,25). Allerdings zeigt der Vergleich mehrerer Publikationen, daß der Begriff der "subklinischen" Hypothyreose nicht einheitlich definiert wird (9,13,20,22,31). Allen Beschreibungen gemeinsam ist, daß trotz Fehlens klinischer Symptome der TSH-Basisspiegel erhöht ist. Da neben der manifesten auch die latente Hypothyreose als mögliche Ursache des Strumarezidivs anzusehen ist, stellt sich die Frage nach dem geeignetsten Verfahren zur Diagnostik der latenten Hypothyreose.

Die konsequente postoperative Schilddrüsenhormonbehandlung führt zu einem deutlichen Rückgang der Strumarezidivhäufigkeit. Die in den letzten Jahren ständig verbesserten Methoden der In-vitro-Diagnostik lassen mittlerweile eine weitgehende Differenzierung des Patientengutes nach funktionellen Gesichtspunkten zu. So steht ein differenziertes Vorgehen bei der Rezidivprophylaxe nach Strumaresektion (22, 31) der generellen Gabe von Schilddrüsenhormonen gegenüber (2,16,17,19,23).

Ziel dieser Arbeit ist es, einen Beitrag zur Beantwortung der Frage zu leisten, wie sich die einzelnen Parameter nach einer einseitigen bzw. beidseitigen Strumaresektion ohne Schilddrüsenhormonbehandlung verhalten und welche Kriterien sich im Hinblick auf eine differenzierte oder generelle Rezidivprophylaxe ergeben.

2. METHODIK

2.1 Untersuchungsgut

Die Längsschnittstudie umfaßt 26 Patientinnen mit der präoperativen Diagnose "euthyreote Knotenstruma". Alle Patientinnen wurden an der gleichen Klinik strumareseziert.*) Während des postoperativen Untersuchungszeitraumes von 24 Wochen erhielten die Patienten weder Schilddrüsenhormone noch jodhaltige Medikamente. Alle Patienten wurden präoperativ detailliert über die Untersuchungsreihe und eventuelle unerwünschte Symptome aufgeklärt. In die statistischen Berechnungen konnten nur 25 Patienten einbezogen werden, da bei einer Patientin bereits nach der vierten postoperativen Woche wegen einer manifesten Hypothyreose eine Schilddrüsenhormonsubstitution erforderlich wurde. Allerdings ist zu bemerken, daß bei dieser Patientin das funktionsfähige Restgewebe der Schilddrüse im Szintigramm ungewöhnlich reduziert zur Darstellung kam. Das mittlere Lebensalter der Patientinnen beträgt 37,1 $\pm$ 2,7 Jahre ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

2.2 Terminwahl der Untersuchungen

Die Längsschnittbeobachtung umfaßte folgende Zeitpunkte: ein Tag präoperativ, fünf Tage, 14 Tage, 28 Tage, 56 Tage und 168 Tage postoperativ. Eine maximale Zeitabweichung von $\pm$ 1 Tag wurde zugelassen.

2.3 Klinische Parameter

Bei allen Untersuchungsterminen erfolgten neben den Laboruntersuchungen (vgl. S. 19) ausführliche Erhebungen anam-

*) Für die ausgezeichnete Zusammenarbeit sei den Ärzten und Schwestern der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg (Direktor: Prof. Dr. E. Kern) aufrichtig gedankt.

nestischer und klinischer Daten. Der Erfassung lag ein Fragebogen zugrunde, der sich seit mehr als 20 Jahren in der Abteilung für Nuklearmedizin der Universität Würzburg bewährt hat (4,5,6).

Schwerpunkte der Anamnese waren der Ausschluß der Einnahme jodhaltiger Medikamente und die Erfassung von Symptomen einer hypothyreoten Stoffwechsellage wie Antriebsverminderung, verstärkte Ermüdbarkeit, vermehrtes Schlafbedürfnis, Kälteempfindlichkeit, Gewichtszunahme und Auftreten von Obstipation. Im Rahmen des klinischen Befundes wurden auch Veränderungen der Stimme, der Haut, der Zunge, des Blutdrucks, der Pulsfrequenz und des Halsumfanges dokumentiert.

2.4 Labordiagnostik

Zu jedem der oben genannten Zeitpunkte wurden folgende schilddrüsenspezifischen Parameter bestimmt:

- T_3 (RIA) (Trijodthyroninspiegel)
  Testkit: Seralute (Ames).
- T_4 (CPBA) (Thyroxinspiegel)
  Testkit: Tetralute (Ames).
- T_3U (T_3-uptake, Thyroxin binding index, sogenannter T_3-Test)
  Testkit: Trilute (Ames).
  Das Ergebnis des T_3U gibt den relativen Anteil des radioaktiven T_3-Tracers, der von den spezifischen Serumeiweißkörpern nicht gebunden wird, in Prozent an.
- FT_4-I (Freies Thyroxin Index)
  Produkt aus T_3U und T_4.
- TSH_0 (TSH-Basisspiegel)
  Testkit: RIA-mat TSH (Byk-Mallinchrodt).
- TSH_{30} (TRH-Test, TSH-Spiegelmessung 30 Minuten nach Injektion von 200 µg TRH)
  Testkit: RIA-mat TSH (Byk-Mallinchrodt).
- ΔTSH ($TSH_{30} - TSH_0$, absoluter TSH-Anstieg nach TRH-Injektion).
  Dieser Wert ist nur bedingt quantitativ angebbar, wenn der TSH_{30}-Wert oberhalb der Meßgrenze liegt.

Die in der Routinediagnostik zur Anwendung kommenden Normbereiche sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

In-vitro-Test	Normbereich (SI-Einheiten)	Normbereich (bisherige Einheiten)
T_3 (RIA)	1,8 - 4,0 nmol/l	1,2 - 2,6 ng/ml
T_4 (CPBA)	38 - 128 nmol/l	3,0 - 10,0 µg/100 ml
T_3U	35 - 58 %	35 - 58 %
FT_4-Index	1500 - 5800	120 - 450
TSH_0	< 6 mU/l	< 6 mU/l
TSH_{30}	<30 mU/l	<30 mU/l

Tabelle 1: Klinische Normbereiche der In-vitro-Test Parameter

Zusätzlich fertigten wir präoperativ, fünf Tage postoperativ und 24 Wochen postoperativ Szintigramme nach i.v. Verabreichung von 500 µCi Tc-99m an und führten eine Serumanalyse mittels Autoanalyzer durch.
Die Serumanalyse umfaßte folgende Parameter: Cholesterin, Triglizeride, Glucose, Harnstoff-Stickstoff, Harnsäure, Kreatinin, GOT, GPT, Lactatdehydrogenase, Alkalische Phosphatase, Gesamteiweiß, Albumin, Gesamtbilirubin, anorganischer Phosphor, Natrium, Kalium, Calcium, Eisen, Kupfer, Magnesium. Diese Laborparameter wurden zum Ausschluß einer wesentlichen Zweiterkrankung bestimmt, die zu extrathyreoidalen Veränderungen der Schilddrüsen-In-vitro-Test Parameter führen könnte.

2.5 Statistische Methoden

Da die Patientenwerte keine Normalverteilung aufwiesen, wurde als Lagemaß der Median verwendet. Dieser diente auch zur Darstellung der Verlaufskurven.
Dementsprechend mußten wir für den statistischen Vergleich bei gepaarten Beobachtungen den Wilcoxon-Test und bei unverbundenen Stichproben den verteilungsfreien U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney verwenden. Unterschiede wurden als signifikant bezeichnet, wenn $P \leq 0{,}05$ war.
In den Fällen, in denen $TSH_{30} > 80$ mU/l war, wurde für die Berechnung des ΔTSH ein Wert von 100 mU/l festgelegt. Diese Annahme fand eine entsprechende Berücksichtigung in den Schaubildern, die den TSH_{30} oder ΔTSH betreffen.

3. ERGEBNISSE

3.1 Laborwerte und klinischer Befund

3.1.1 Schilddrüsenspezifische In-vitro-Tests

Die Abbildungen 1 und 2 zeigen die Verteilungen der Testwerte für T_3- und T_4-Serumspiegel der einzelnen Patienten zu den einzelnen Meßzeitpunkten. Die klinischen Normbereiche, die sich an die 95 %-Normbereiche anlehnen, sind schraffiert eingezeichnet. Die praeoperativen Werte zeigen, bezogen auf die klinischen Normbereiche, keine auffällige Verschiebung. Auch während des gesamten Beobachtungszeitraumes verlassen nur wenige Meßwerte die untere Normgrenze. Am deutlichsten ist die Unterscheidung des Normbereiches beim T_3 (RIA) fünf Tage nach der Operation (Abb. 1).

Der Median des Serum-T_3-Spiegels zeigt bereits bei der 1. Kontrolle, fünf Tage nach der Operation, einen deutlichen Rückgang ($P < 0{,}001$) (Abb. 3 oben). Ab der 2. Woche post operationem nimmt der Trijodthyroninspiegel bereits wieder zu und steigt stetig bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes an. Aber auch am Ende der 24. Woche bleibt der T_3-Spiegel signifikant erniedrigt im Vergleich zum präoperativen Wert ($P < 0{,}05$).

Eine Abnahme der T_4-Konzentration ist erst 2 Wochen nach Strumaresektion statistisch zu sichern ($P < 0{,}001$) (Abb. 3 unten). Die T_4-Konzentration erreicht nach 4 Wochen ein Minimum und steigt dann stetig bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes wieder an; sie bleibt aber im Vergleich zum präoperativen Wert gleichfalls signifikant erniedrigt ($P < 0{,}01$).

Zu allen Untersuchungszeitpunkten liegen fast sämtliche T_3U-Werte im Normbereich (Abb. 4).

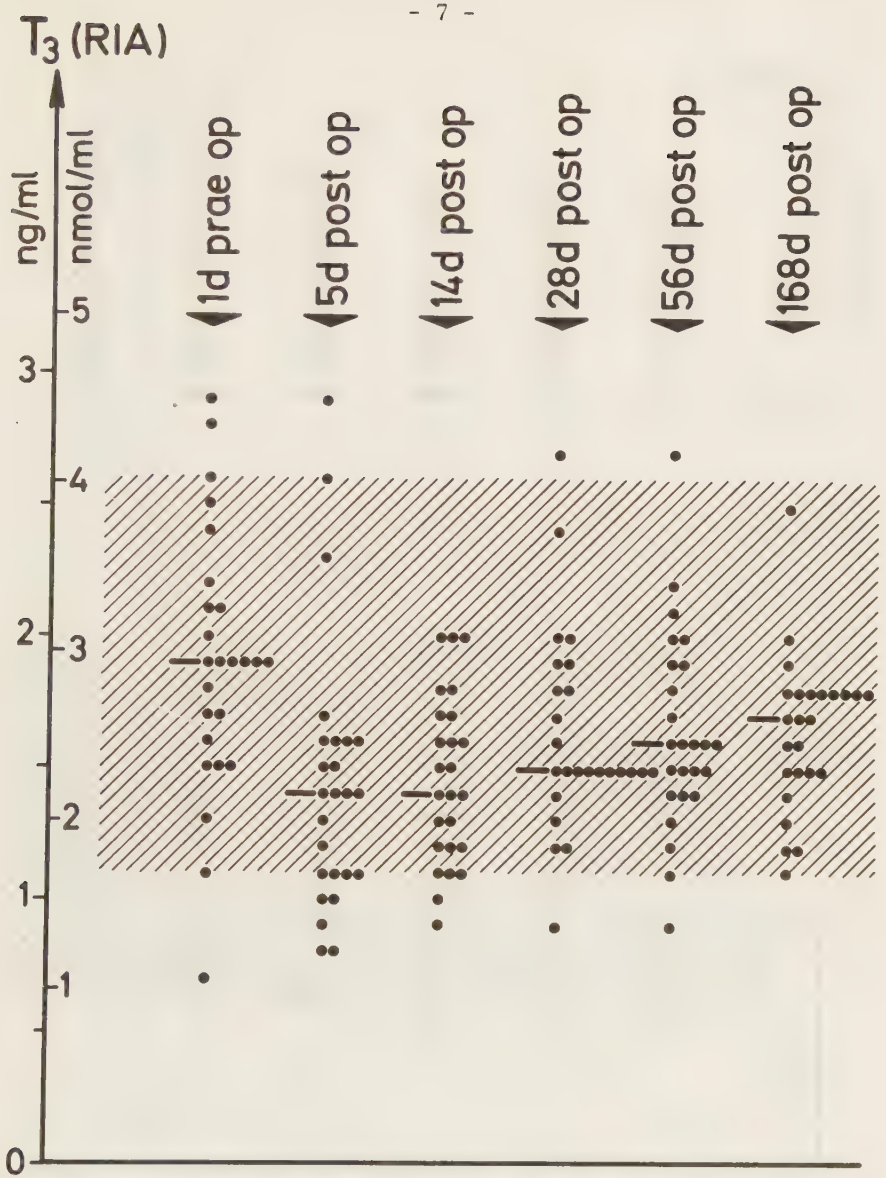

Abb. 1: Verteilung der T_3-Spiegel zu den verschiedenen Untersuchungspunkten bei 25 strumareszierten Patientinnen.
Schraffiert: Klinischer Normbereich
—— : Median

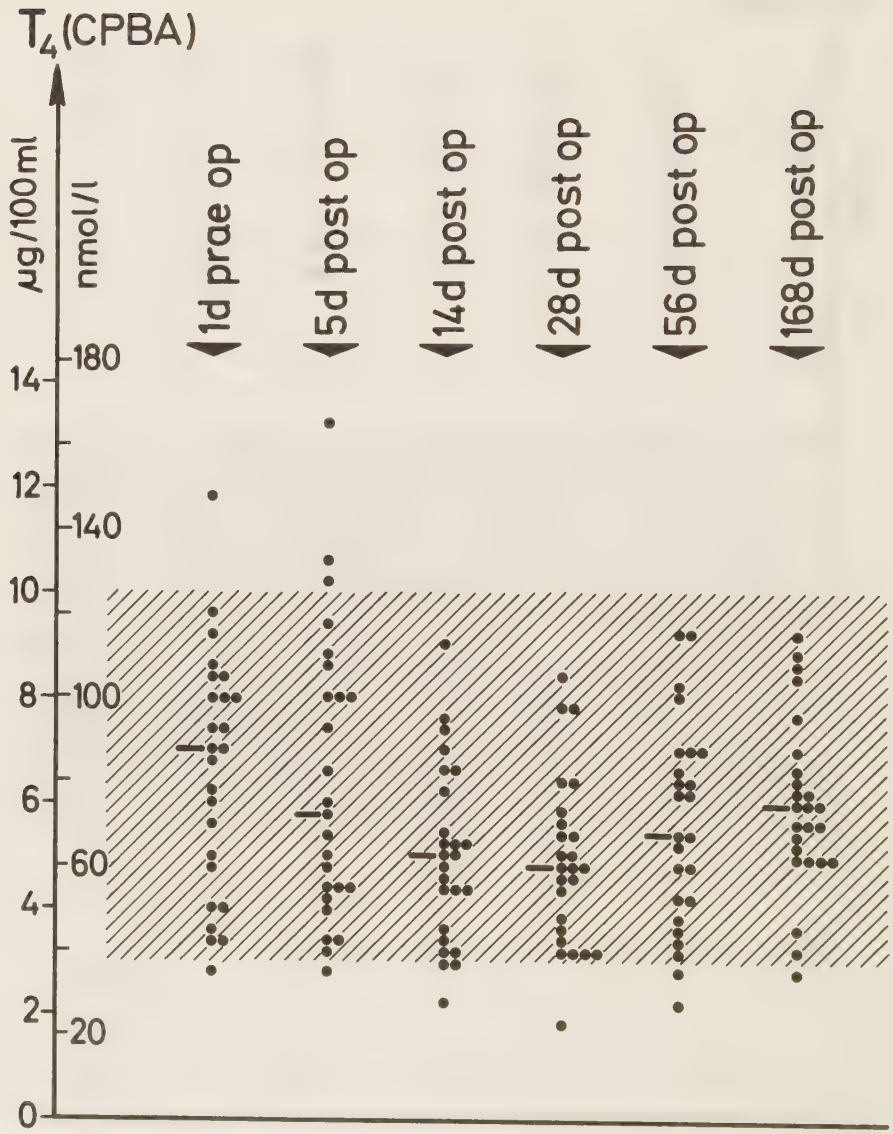

Abb. 2: Verteilung der T_4-Spiegel zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten bei 25 strumaresezierten Patientinnen.
Schraffiert: Klinischer Normbereich
—— : Median

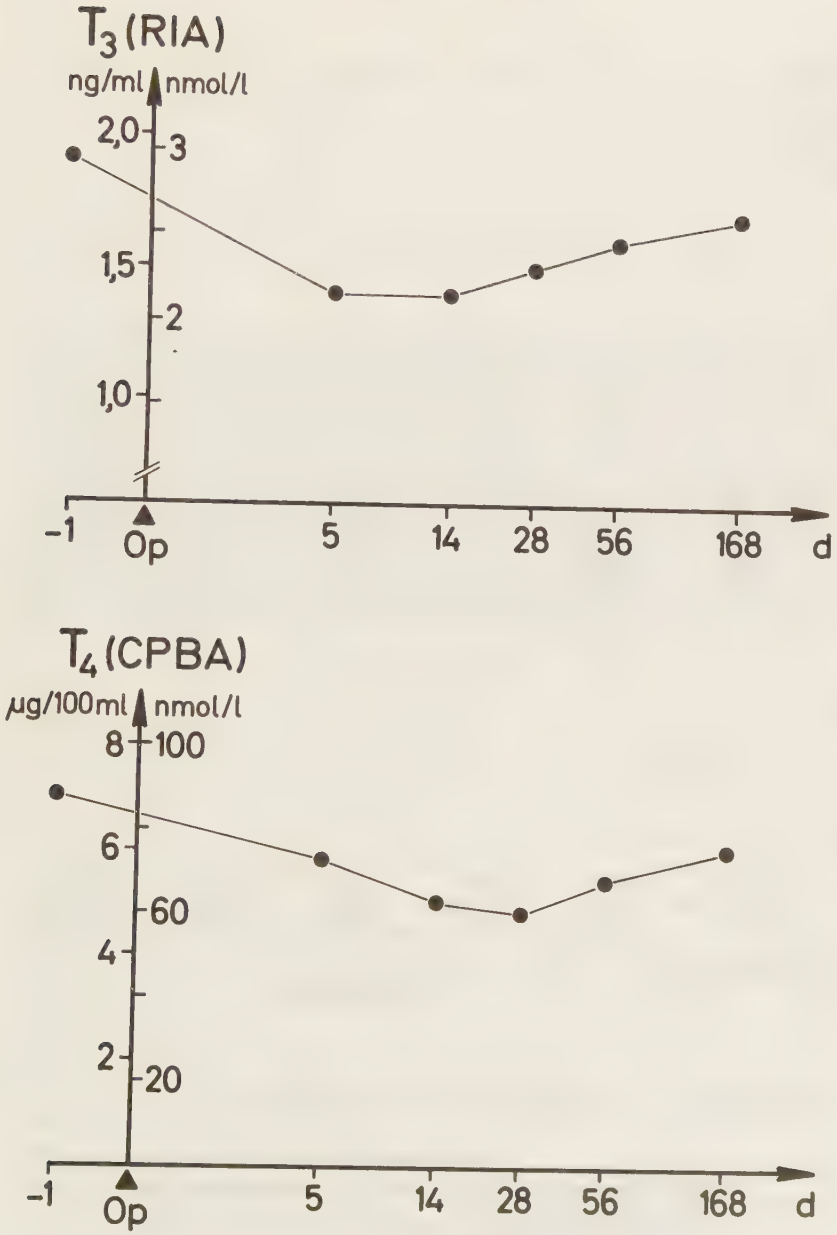

Abb. 3: Verlauf des Medians des Trijodthyroninspiegels (oben) und des Thyroxinspiegels (unten) bei 25 strumaresezierten Patientinnen.

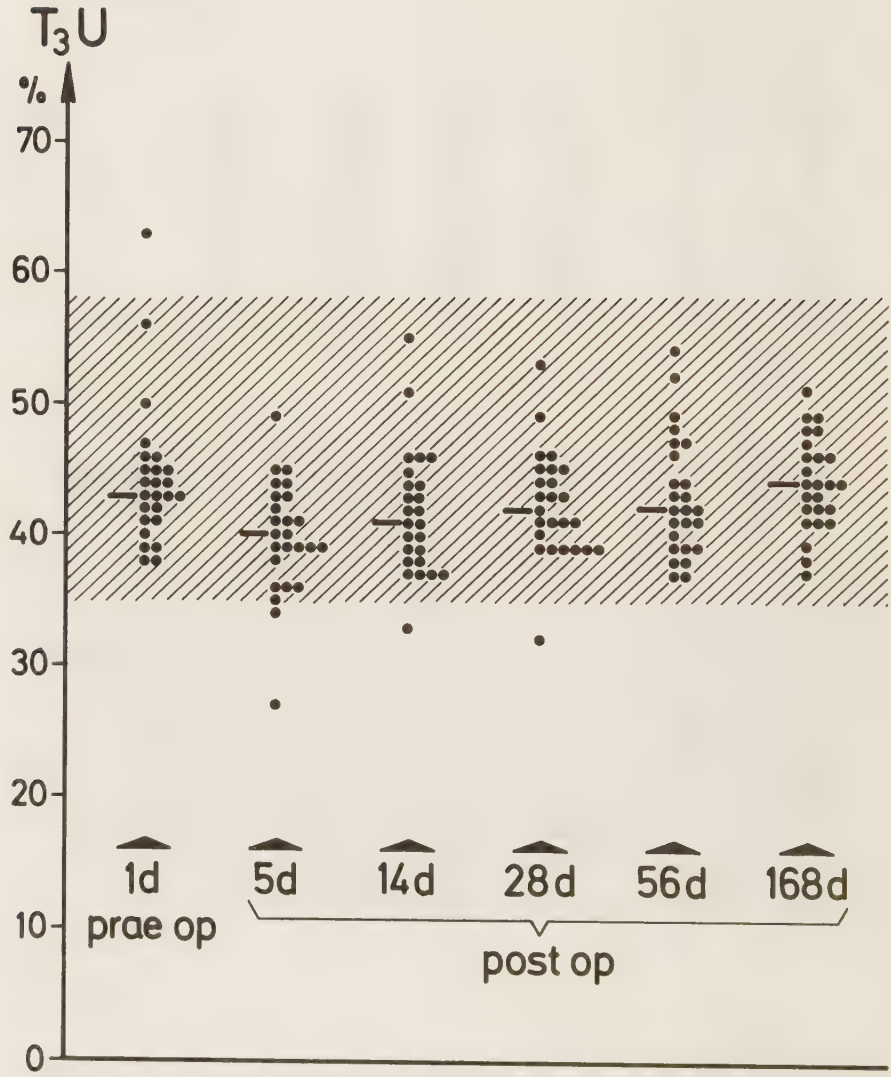

Abb. 4: Verteilung der Testwerte des T_3U zu den verschiedenen Meßzeitpunkten bei 25 strumaresezierten Patientinnen.
Schraffiert: Klinischer Normbereich
——— : Median

Ähnlich wie der Trijodthyroninspiegel zeigt der Median des T_3U schon fünf Tage post operationem einen deutlichen Abfall ($P<0,001$) (Abb. 6 oben). Die weitere Beobachtung des Verlaufs zeigt einen Anstieg des T_3U bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes. Dieser Anstieg ist signifikant ($P<0,001$). In der 24. postoperativen Woche wird der präoperative Wert wieder erreicht.

Die Verteilung der Werte des FT_4-I läßt in der Zeit fünf Tage nach der Operation bis 56 Tage nach der Operation geringe Abweichungen vom Normbereich erkennen (Abb. 5).

Die Betrachtung des Medians des FT_4-I (Abb. 6 unten) ergibt 5 Tage nach der Operation noch keine wesentliche Änderung. In der 2. Woche post operationem erreicht der Median des FT_4-I den niedrigsten Wert ($P<0,001$). In der Folgezeit steigt der FT_4-I wieder an und erreicht in der 24. postoperativen Woche wieder das Ausgangsniveau.

Die Einzelwerte des TSH-Basisspiegels und des TSH-Spiegels 30 min nach TRH-Injektion zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten sind in den Abb. 7 und 8 wiedergegeben. Die TSH-Basiswerte liegen vor der Operation sämtlich innerhalb des Normbereiches, nach der Operation steigt die Zahl der über der Normgrenze liegenden TSH_0-Werte bis zur 2. postoperativen Woche deutlich an und bleibt von dort an konstant. So zeigen ab der 2. postoperativen Woche 6 Patientinnen einen erhöhten TSH-Basisspiegel (vgl. Abb. 7). Nahezu die Hälfte der untersuchten Patientinnen zeigt ab der 2. Woche post operationem einen über den Normbereich hinaus erhöhten TSH_{30}-Wert (vgl. Abb. 8).

Der Verlauf des Medians des TSH-Basisspiegels (TSH_0) und des TSH-Spiegels 30 Minuten nach Injektion von 200 µg TRH (TSH_{30}) ist in Abb. 10 dargestellt.
Sowohl TSH_0 als auch TSH_{30} steigen nach der Operation an. Bereits nach 5 Tagen ist diese Zunahme signifikant ($P<0,05$ bzw. $P<0,01$). Dieser Anstieg des Medians setzt sich beim TSH_0 kontinuierlich bis zur 4. Woche post operationem fort.

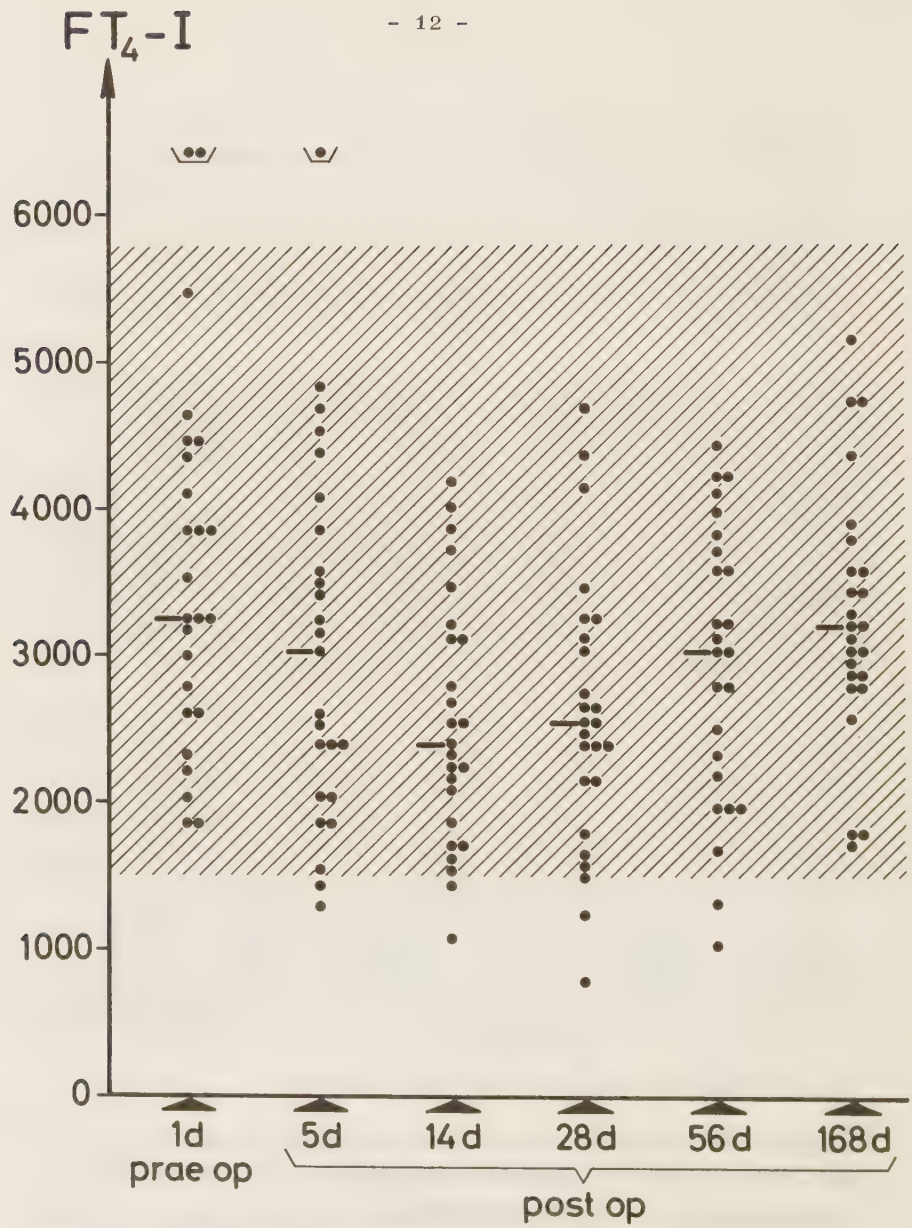

Abb. 5: Verteilung der Werte des FT_4-I zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten bei 25 strumaresezierten Patientinnen.
Schraffiert: Klinischer Normbereich
——— : Median

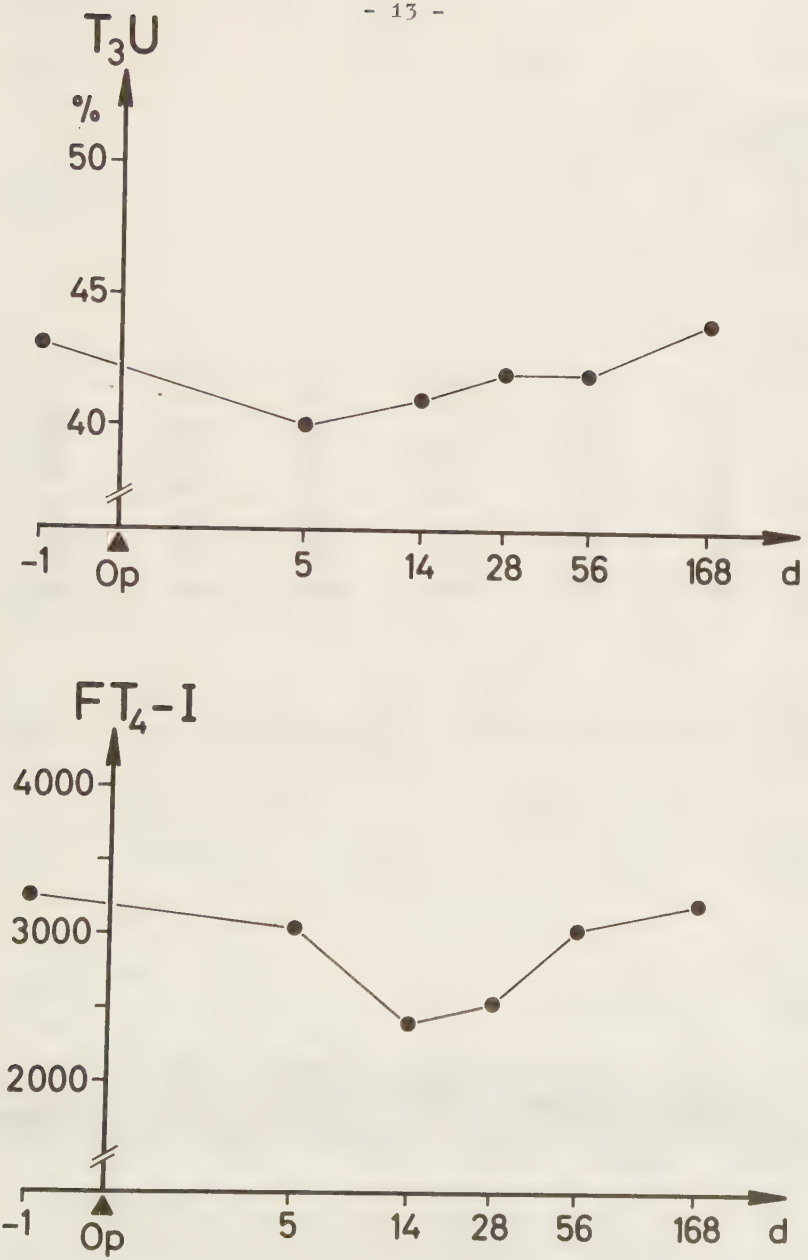

Abb. 6: Verlauf des Medians des T_3U (oben) und des FT_4-I (unten) bei 25 strumaresezierten Patientinnen.

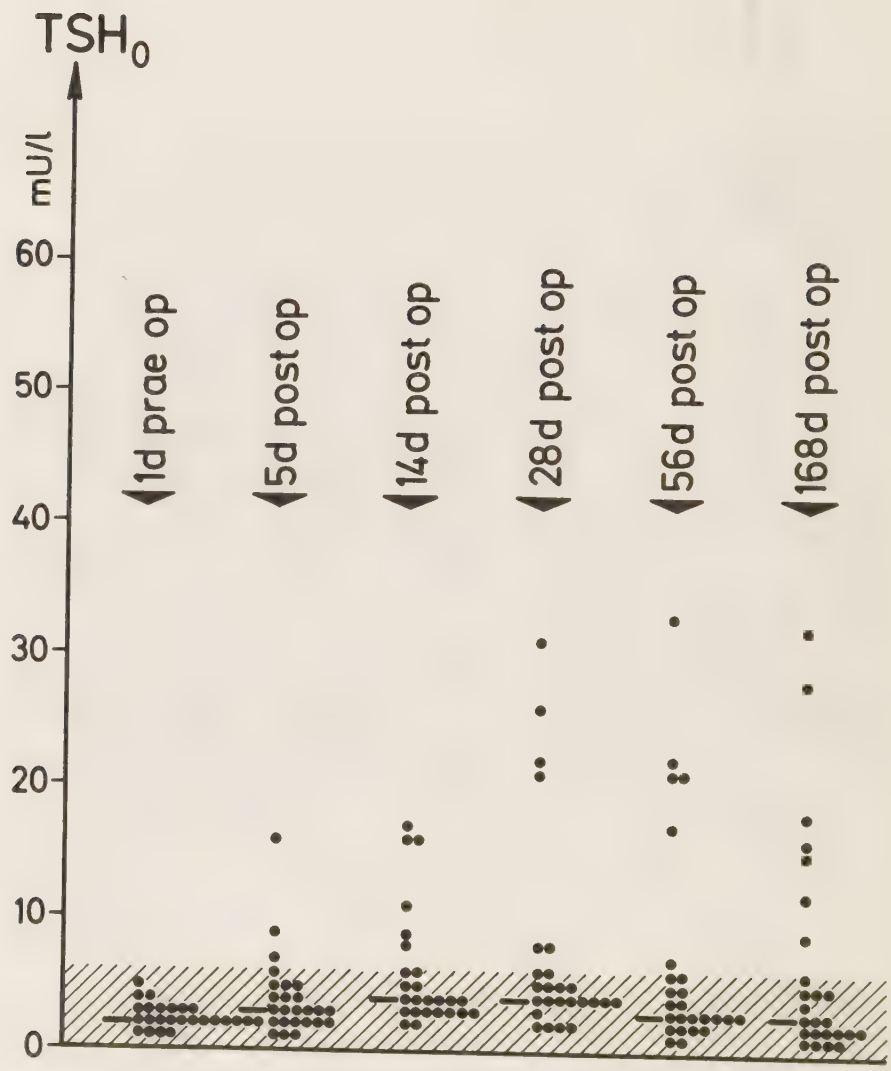

Abb. 7: Verteilung der Werte des TSH_0 zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten bei 25 strumaresezierten Patientinnen.
Schraffiert: Klinischer Normbereich
——— : Median

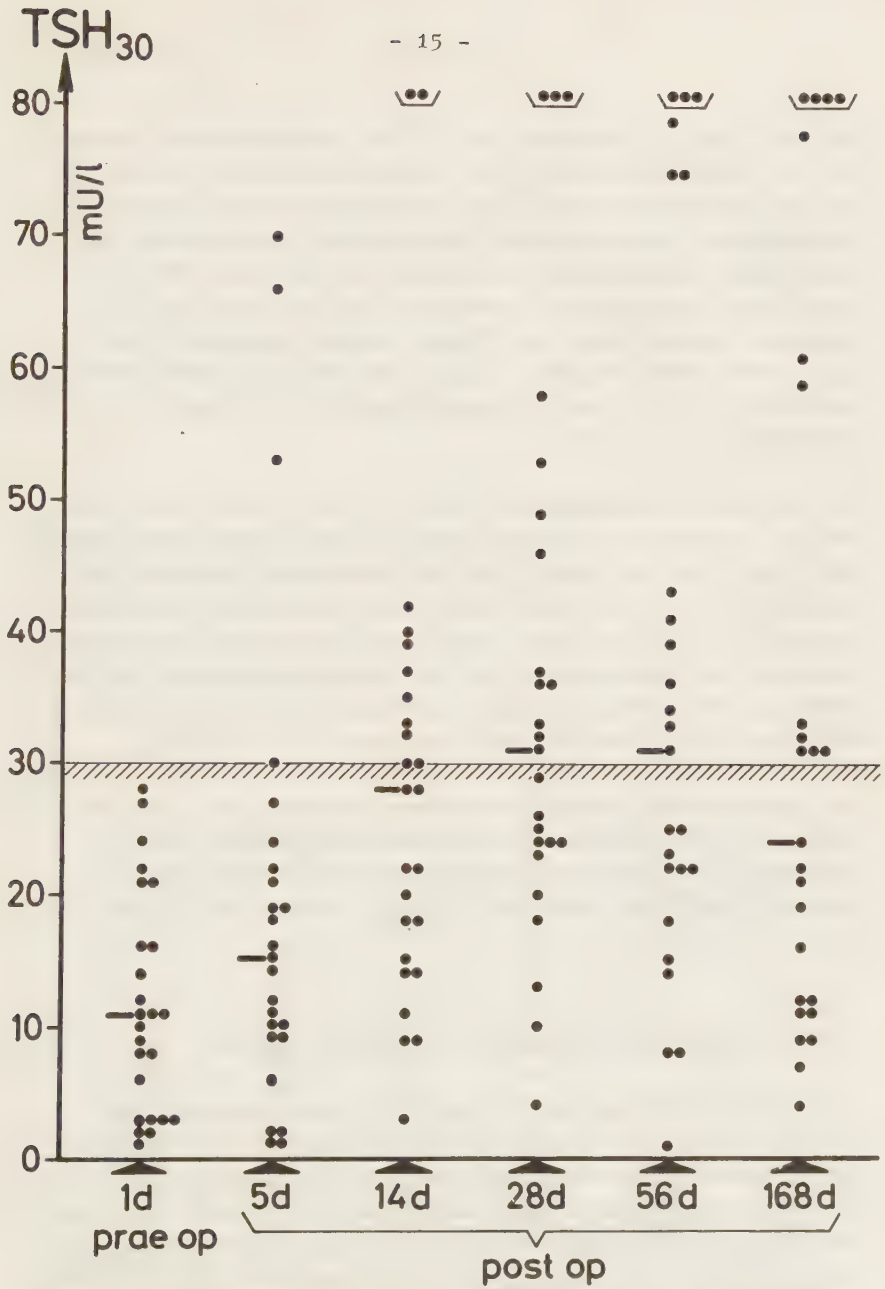

Abb. 8: Verteilung der Werte des TSH30 zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten bei 25 strumaresezierten Patientinnen.
Schraffiert: Obere Normgrenze
— : Median

Der TSH_{30} steigt ebenfalls bis zur 4. postoperativen Woche an. Die Erhöhung des TSH_{30} ist jedoch wesentlich ausgeprägter ($P < 0,001$) als der Anstieg des TSH_0. Der Median des TSH-Basisspiegels überschreitet 2 Wochen post operationem den Normbereich. Zum gleichen Zeitpunkt ist auch der TSH_{30} im Sinne einer Hypothyreose verändert. Am Ende des Untersuchungszeitraumes zeigt der Median beider Parameter eine leicht abfallende Tendenz, liegt nach 24 Wochen aber immer noch deutlich über dem Ausgangsniveau ($P < 0,05$ bzw. $P < 0,001$).

Die Anstiegsdifferenz ΔTSH (= TSH_{30} - TSH_0) nach Gabe von TRH ist als Maß für die TSH-Antwort weniger geeignet als der TSH_{30}-Wert. Vor allem bei über den Meßbereich erhöhten TSH_{30}-Spiegeln, was ab der 2. postoperativen Woche bei einigen Patienten der Fall ist (vgl. Abb. 8 und 9), ermöglicht dieser Parameter nur hinsichtlich des Medians eine Aussage. Die Betrachtung der Mediane zeigt erwartungsgemäß für TSH_{30} und ΔTSH einen ähnlichen Verlauf (vgl. Abb. 8, 9 und 10).

Ein Zusammenhang zwischen den Serumhormonspiegeln und der Größe der Flächenprojektion der Restschilddrüse, die wir szintigrafisch jeweils vor der Operation, 5 Tage und 24 Wochen nach der Operation ermittelten, konnte nicht festgestellt werden.

3.1.2 Nichtschilddrüsenspezifische Serumbefunde

Die nichtschilddrüsenspezifischen, mittels Autoanalyzer ermittelten Parameter (vgl. 2.4) lagen zu allen Zeitpunkten bei allen Patienten innerhalb der Normbereiche. Eine Erhöhung des Serumcholesterinspiegels über den Normbereich hinaus konnten wir in keinem Fall feststellen. Bei einigen wenigen Patienten war lediglich ein gering erniedrigter Serumcalciumspiegel zu verzeichnen.

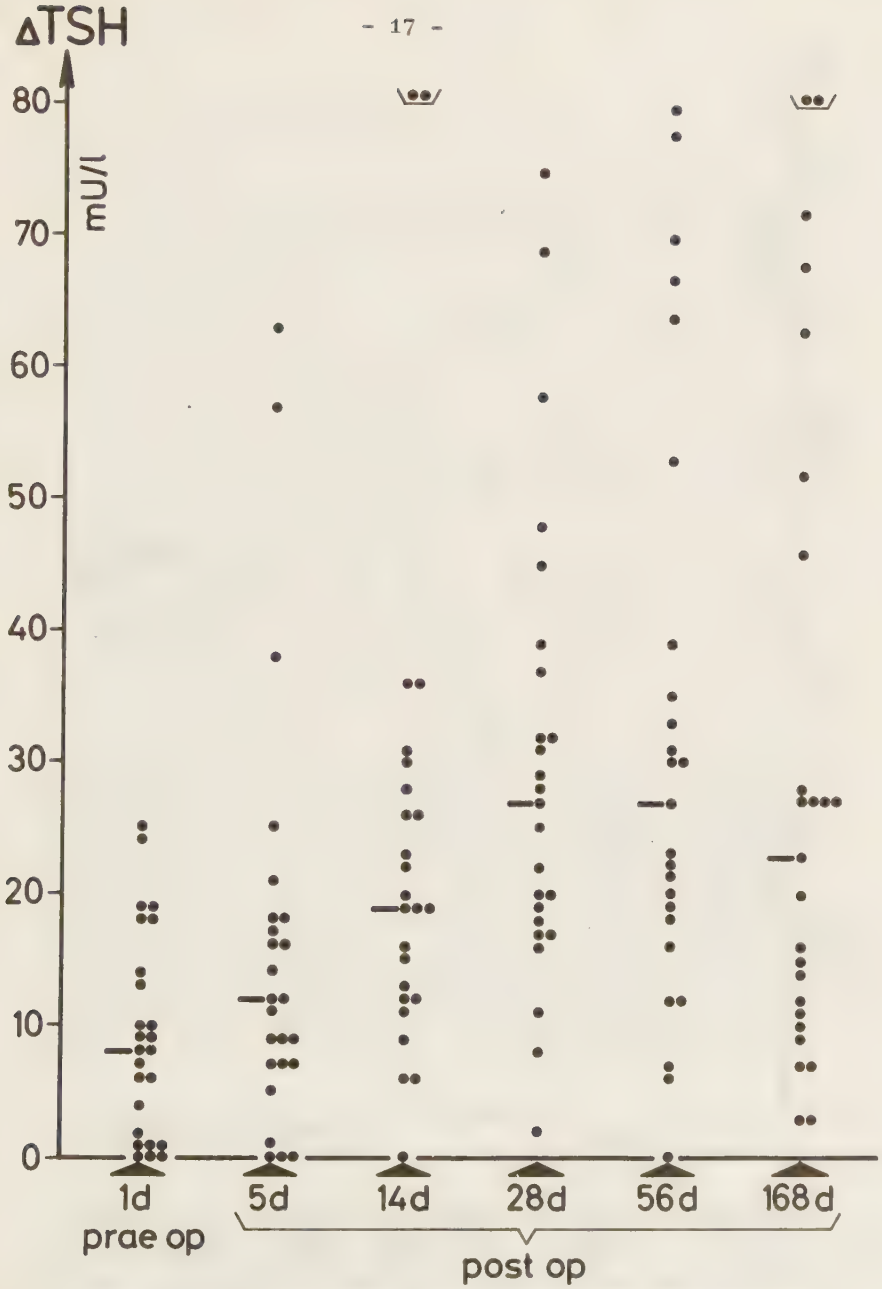

Abb. 9: Verteilung der Werte des ΔTSH zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten bei 25 strumaresezierten Patientinnen.
—— : Median

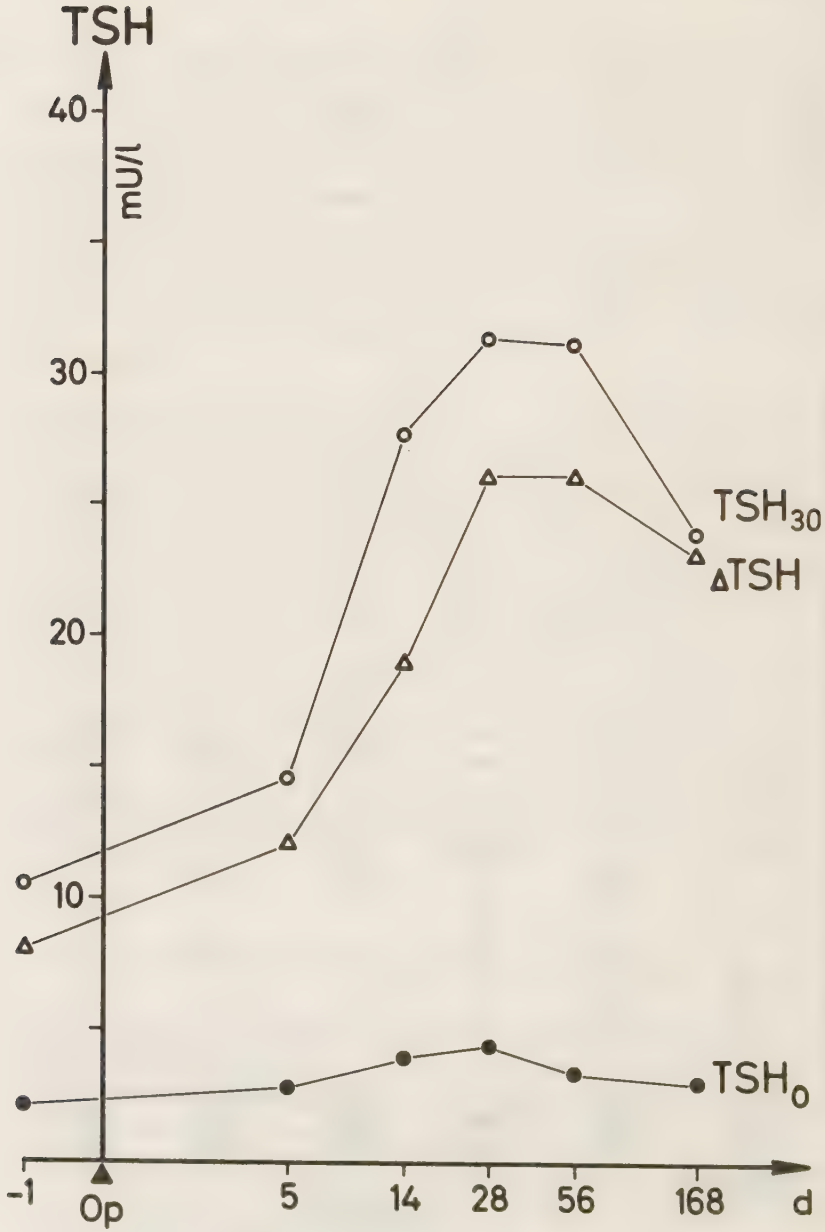

Abb. 10: Verlauf des Medians des TSH_0, des ΔTSH und des TSH_{30} bei 25 strumaresezierten Patientinnen.

3.1.3 Klinischer Befund

Im Verlauf der Studie waren Hypothyreose-Merkmale nicht häufiger als präoperativ zu beobachten. Es wurden folgende Symptome besonders beachtet: verstärkte Ermüdbarkeit, vermehrtes Schlafbedürfnis, verminderter Antrieb, Kälteüberempfindlichkeit, Gewichtszunahme, Obstipation, größere Infektanfälligkeit, rauhe Stimme, kalte Hände, trockene Haut, Ödeme geringeren Grades an Augenlidern oder Händen, Paraesthesien im perioralen Bereich. Eine Korrelation der Anzahl der klinischen Symptome einer Hypothyreose zu den oben beschriebenen in-vitro-Testparametern konnte nicht nachgewiesen werden.

Bei der klinischen Untersuchung von Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen kommt für die Verlaufsuntersuchungen der Messung des Halsumfanges große Bedeutung zu. Im Rahmen der Längsschnittuntersuchung zur Beurteilung eines Strumarezidivs ergab sich folgendes (Abb. 11):

5 Tage postoperativ war im Mittel der Halsumfang nicht vom präoperativen Wert verschieden. Dies kann dadurch erklärt werden, daß bei einigen Patienten die Entfernung der Struma zu einer Halsumfangsabnahme führt, bei anderen die postoperative Infiltration diese Halsumfangsabnahme jedoch kompensiert oder gar überwiegt. Im weiteren Verlauf zeigt sich bei fast allen Patienten eine deutliche Abnahme. Ein Minimum des Halsumfangs erreichte 1 Patient 5 Tage postoperativ, 5 Patienten in der 2. Woche, 8 Patienten nach 4 Wochen, 6 Patienten nach 8 Wochen und 5 Patienten am Ende des Untersuchungszeitraumes.
Ein Minimum des Körpergewichts wird 5 Tage post operationem erreicht. Im Durchschnitt trat am Ende der Untersuchung keine Gewichtszunahme auf. Eine Korrelation zu den stark erhöhten TSH-Spiegeln ist nicht festzustellen.

3.2 Einfluß von Heparin

Auf Grund der klinisch-experimentellen Ergebnisse mit Heparin-Dihydroergotamin (24) wird seit dem 14. Juli 1977 in der Chirurgischen Klinik der Universität Würzburg eine Thromboseprophylaxe mit Liquemin® durchgeführt.

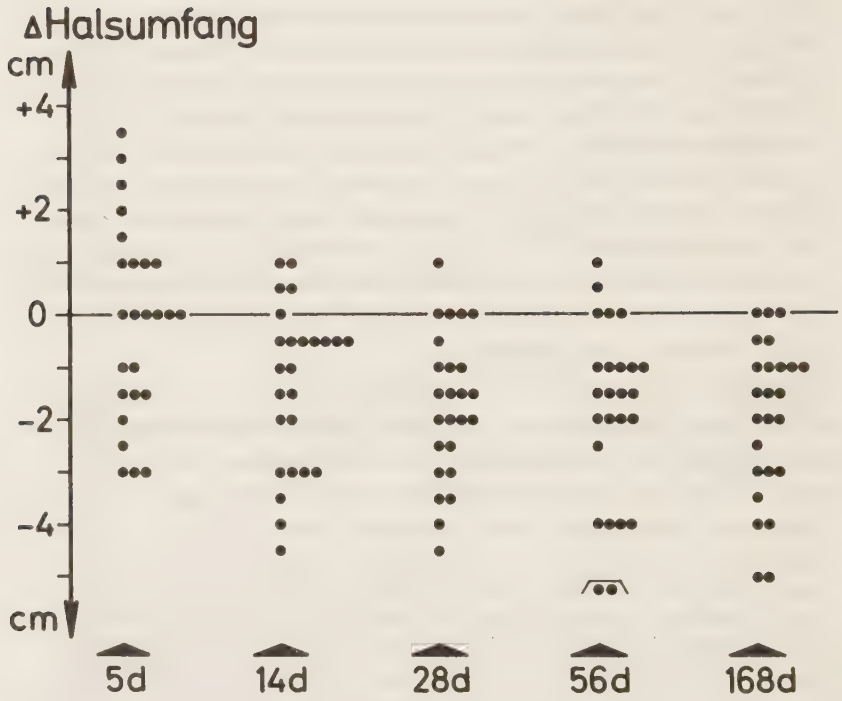

Abb. 11: Darstellung der postoperativen Veränderung des Halsumfanges bei 25 strumaresezierten Patientinnen, ausgehend vom präoperativen Meßwert.

Es werden 2 x 5000 E Heparin/Tag verabreicht. Die Behandlung beginnt einen Tag vor der Operation; an diesem Tag werden nur 5000 E abends gegeben. Am Tag vor Entlassung aus der Klinik wird die Behandlung mit der Injektion am Abend beendet. Die Patienten erhalten somit, ausgehend von einer postoperativen Behandlungsdauer von 6 Tagen, insgesamt 65 000 E Heparin. Bei einer durchschnittlichen Halbwertszeit der Ausscheidung des Heparins aus dem Plasma von 60 min ist eine Beeinflussung der In-vitro-Parameter nicht zu erwarten.

10 Patienten der Langzeitstudie wurden vor Einführung der Low dose - Thromboseprophylaxe mit Heparin strumareseziert, 15 Patienten nach diesem Zeitpunkt. Der statistische Vergleich beider Patientengruppen zeigt erwartungsgemäß zu keinem Untersuchungszeitpunkt und in keiner der durchgeführten in-vitro-Messungen einen signifikanten Unterschied.

3.3 Einfluß des Alters der Patienten

Bei der geringen Fallzahl von 25 Patienten erschien es zur Prüfung einer Altersabhängigkeit sinnvoll, nur zwei Altersgruppen zu unterscheiden. 17 Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation 40 Jahre oder jünger, 8 Patienten waren über 40 Jahre alt. Signifikante Unterschiede im Verhalten der Hormonspiegel - auch im TRH-Test - konnten zwischen beiden Altersklassen nicht festgestellt werden, so daß auf eine Einteilung in Altersklassen verzichtet werden konnte.

3.4 Zeitlicher Verlauf der In-vitro-Testparameter bei einseitiger und beidseitiger Strumaresektion

Von den 25 in den statistischen Vergleich einbezogenen Patienten wurden 18 beidseitig strumareseziert, bei 7 Patienten war nur eine einseitige Resektion oder Enukleation eines kalten Knotens erforderlich. Beide Patientengruppen

zeigen im postoperativen Verlauf der Median-Kurven ein deutlich voneinander verschiedenes Verhalten der In-vitro-Test-Parameter.

Der Trijodthyroninspiegel (Abb. 12 oben) der Patienten mit einseitiger Resektion ist im Vergleich zum Ausgangswert 5 Tage post operationem geringfügig erniedrigt, jedoch nicht signifikant von diesem verschieden. Während des gesamten Untersuchungszeitraumes bleibt der T_3-Spiegel dieser Patientengruppe dann nahezu konstant.

Die T_3-Konzentration der größeren Patientengruppe mit beidseitiger Strumaresektion (vgl. Abb. 3 oben) zeigt eine deutliche Erniedrigung des Trijodthyronins 5 Tage post operationem mit einem anschließenden Wiederanstieg bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes. Der erreichte Wert ist aber signifikant niedriger als das Ausgangsniveau.

Der Thyroxinspiegel (Abb. 12 unten) läßt während des gesamten Beobachtungszeitraumes in Abhängigkeit vom Resektionsverfahren keine signifikanten Unterschiede erkennen.

Der Verlauf des T_3U unterscheidet sich bei beiden Operationsverfahren nicht.

Der FT_4-I entspricht verständlicherweise für beide Patientengruppen weitgehend dem Thyroxinspiegel, da dieser für den FT_4-I ausschlaggebend ist.

Der Verlauf des TSH_0-Spiegels (Abb. 13 oben) und des TSH_{30}-Spiegels (Abb. 13 unten) zeigt, daß der zu beobachtende Anstieg beider Parameter zu den Zeitpunkten 14, 28 und 56 Tage post operationem besonders ausgeprägt ist. Außerdem wird deutlich, daß die für die gesamte Patientengruppe beschriebene Erhöhung der TSH-Spiegel (vgl. Abb. 10) wesentlich durch die Patienten mit beidseitiger Strumaresektion bedingt ist, während bei den Patienten mit einseitiger Resektion ein deutlich geringerer Anstieg der Werte zu verzeichnen ist (Abb. 13).

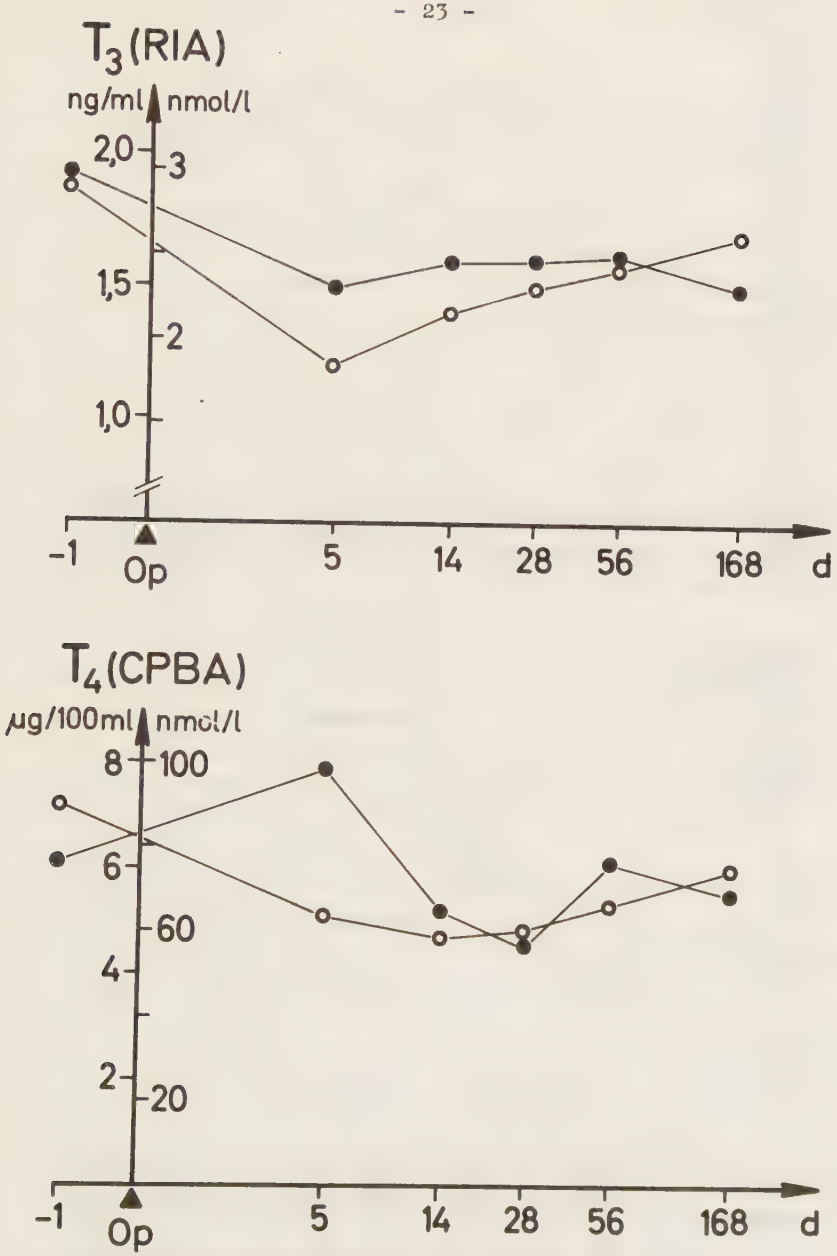

Abb. 12: Verlauf des Medians des T_3(RIA) und des T_4(CPBA) bei einseitiger und beidseitiger Strumaresektion.
• Einseitige Strumaresektion (n = 7)
o Beidseitige Strumaresektion (n = 18)

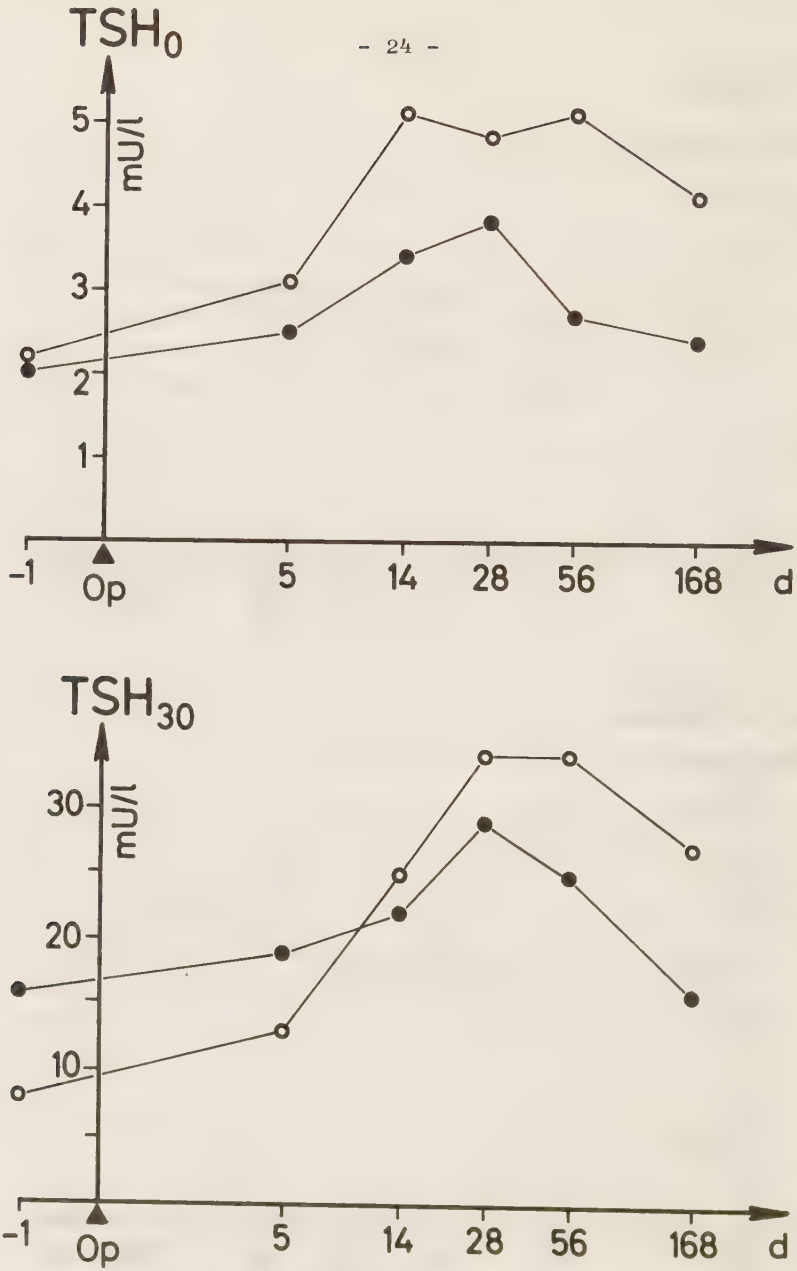

Abb. 13: Verlauf des Medians des TSH_0 und des TSH_{30} bei einseitiger und beidseitiger Strumaresektion.
• Einseitige Strumaresektion (n = 7)
o Beidseitige Strumaresektion (n = 18)

3.5 Zeitlicher Verlauf der In-vitro-Testparameter in Abhängigkeit vom TSH-Basisspiegel 24 Wochen post operationem

Der TSH-Basisspiegel (TSH_0) gilt als besonders empfindlicher Parameter für die Diagnostik der Schilddrüsenunterfunktion. Zur Abklärung des Verlaufs der einzelnen In-vitro-Testparameter wurden die Patienten in 2 Gruppen, nach der Höhe des TSH_0 24 Wochen post operationem, aufgeteilt: bei 18 Patientinnen war zu diesem Zeitpunkt der TSH-Basisspiegel normal ($\leq$ 6,0 mU/l), bei 7 Patienten erhöht ($>$ 6,0 mU/l).
Der T_3-Spiegel zeigt für beide Patientengruppen grundsätzlich einen ähnlichen Verlauf (Abb. 14 oben). Dabei liegen die Werte der Patientengruppe mit am Ende des Untersuchungszeitraumes normalem TSH_0 aber durchwegs auf etwas höherem Niveau. Signifikant ist dieser Unterschied allerdings nur zum Zeitpunkt 5 Tage post operationem ($P < 0,05$).
Bei ebenfalls ähnlichem Verlauf der Kurven unterscheiden sich die Thyroxinspiegel beider Patientengruppen wesentlich stärker (Abb. 14 unten). Die T_4-Erniedrigung bei der Gruppe mit pathologischem TSH_0 ($>$ 6,0 mU/l) am Ende des Untersuchungszeitraumes ist zu den Zeitpunkten 5 Tage ($P < 0,05$), 2 Wochen ($P < 0,05$), 4 Wochen ($P < 0,002$) und 8 Wochen ($P < 0,05$) postoperativ signifikant.
Bezüglich des T_3-U weisen beide Patientengruppen keine nennenswerten Unterschiede auf.
Der FT_4-I läßt deutlich die ausschlaggebende Abhängigkeit vom Thyroxinspiegel erkennen: der Kurvenverlauf entspricht dem des T_4-Spiegels.

Bei der Gruppe mit normalem TSH_0-Spiegel nach 24 Wochen verlaufen die Kurven des TSH_0 und TSH_{30} ähnlich. Beide erreichen in der 4. Woche ein Maximum, wobei die Mediane noch im jeweiligen klinischen Normbereich bleiben (Abb. 15).
Bei der Patientengruppe mit erhöhtem TSH_0 24 Wochen post operationem steigt die Mediankurve des TSH_0 bereits 5 Tage post operationem deutlich an, erreicht nach 4 - 8 Wochen ein Maximum und fällt dann bis zum Ende des Untersuchungszeit-

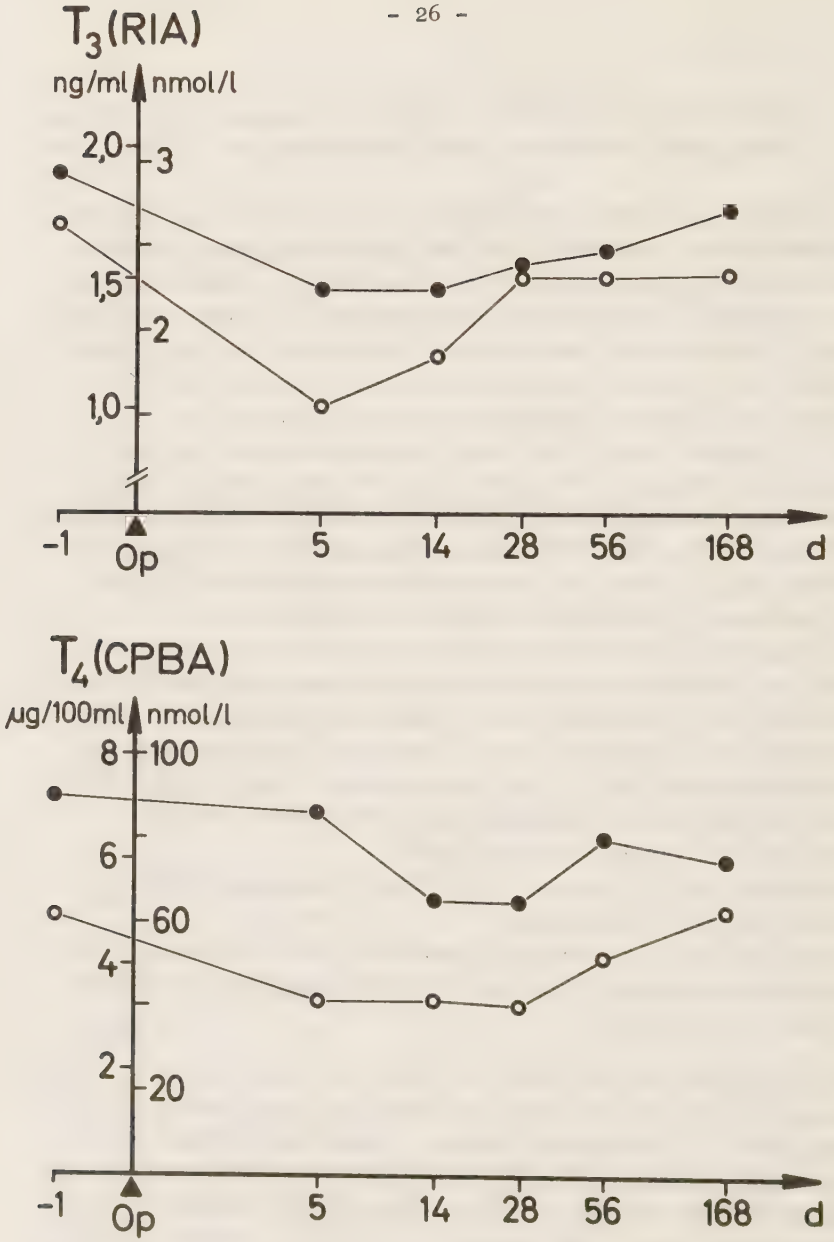

Abb. 14: Verlauf des Medians des T_3(RIA) und des T_4(CPBA) in Abhängigkeit vom TSH-Basisspiegel.
• $TSH_0 \leq 6{,}0$ mU/l 24 Wochen post operationem (n = 18)
o $TSH_{30} > 6{,}0$ mU/l 24 Wochen post operationem (n = 7)

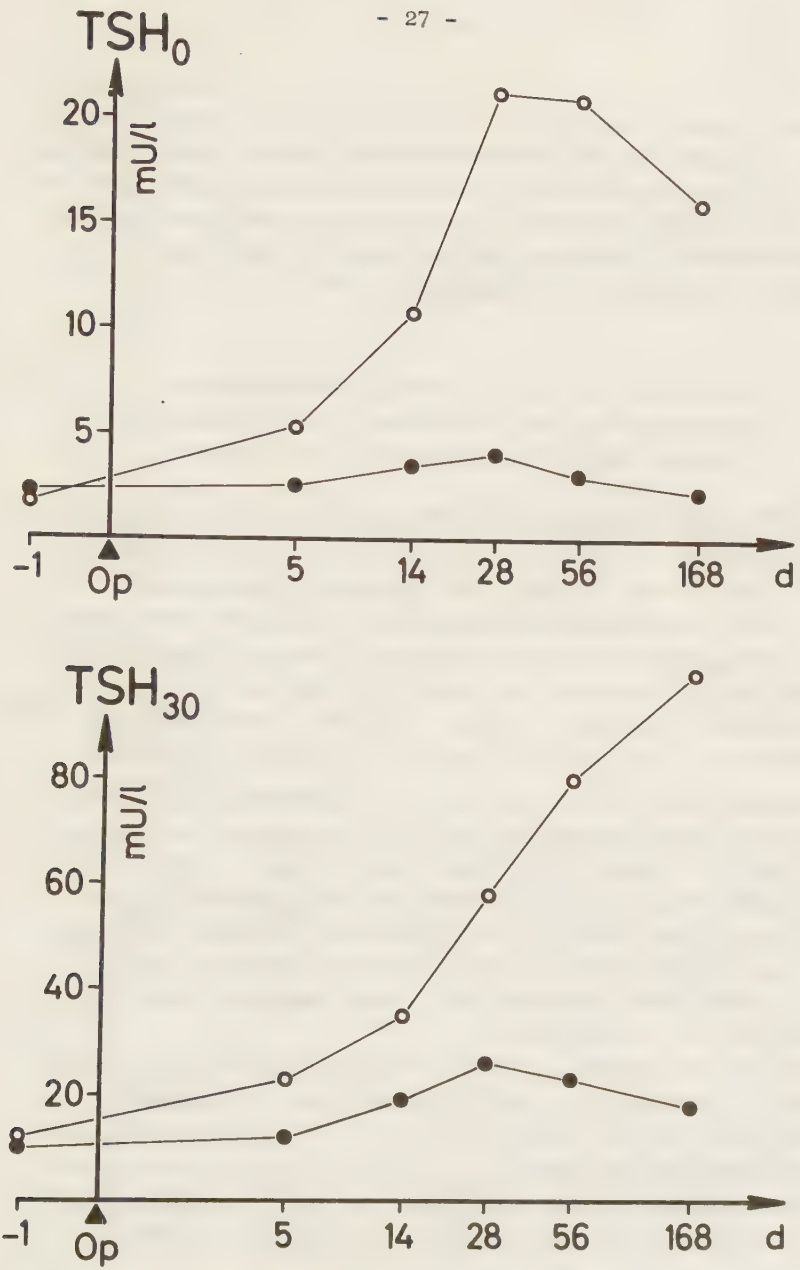

Abb. 15: Verlauf des Medians des TSH_0 und des TSH_{30} in Abhängigkeit vom TSH-Basisspiegel.
• TSH_0 ≤ 6,0 mU/l 24 Wochen post operationem (n = 18)
o TSH_0 > 6,0 mU/l 24 Wochen post operationem (n = 7)

raumes wieder merklich ab (Abb. 15 oben). Der TSH_{30} steigt auch bei der zweiten Patientengruppe bereits nach 5 Tagen an. 14 Tage postoperativ überschreitet der Median deutlich den klinischen Normbereich und nimmt bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes weiter zu, ohne daß ein Ende dieses Anstiegs erkennbar wäre (Abb. 15 unten).

3.6 Zeitlicher Verlauf der In-vitro-Testparameter in Abhängigkeit vom TSH-Spiegel nach TRH-Verabreichung (TSH_{30}) 24 Wochen post operationem

Eine weitere Möglichkeit zur Gruppeneinteilung bietet der TSH_{30}-Spiegel am Ende des Untersuchungszeitraumes: Bei der 1. Gruppe (n = 13) findet sich 24 Wochen postoperativ, 30 min nach intravenöser Injektion von 200 µg/TRH ein normaler TSH_{30}-Spiegel ($\leq$ 30 mU/l). Die 2. Gruppe (n = 12) enthält die Patientinnen mit stark erhöhtem TSH_{30}-Spiegel ($>$ 30 mU/l). In dieser Gruppe sind alle 7 Patientinnen enthalten, die einen TSH_0-Spiegel $>$ 6,0 mU/l aufwiesen.

Generell sind hier die Unterschiede zwischen beiden Gruppen nicht so stark ausgeprägt wie bei Heranziehung des Basisspiegels als Unterscheidungskriterium (vgl. 3.5).
Die Mediane des T_3-Spiegels zeigen für beide Patientengruppen einen ähnlichen Verlauf (Abb. 16 oben). Lediglich 5 Tage postoperativ ist der Median der Patientengruppe mit einer pathologischen TRH-Antwort deutlich, aber nicht signifikant erniedrigt.
Auch die Änderungen der Mediane der Thyroxinspiegel beider Gruppen sind ähnlich. Zu keinem Zeitpunkt postoperativ ist ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen zu sichern.
Bezüglich des T_3U und des FT_4-I ist kein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Patientengruppen zu erkennen.

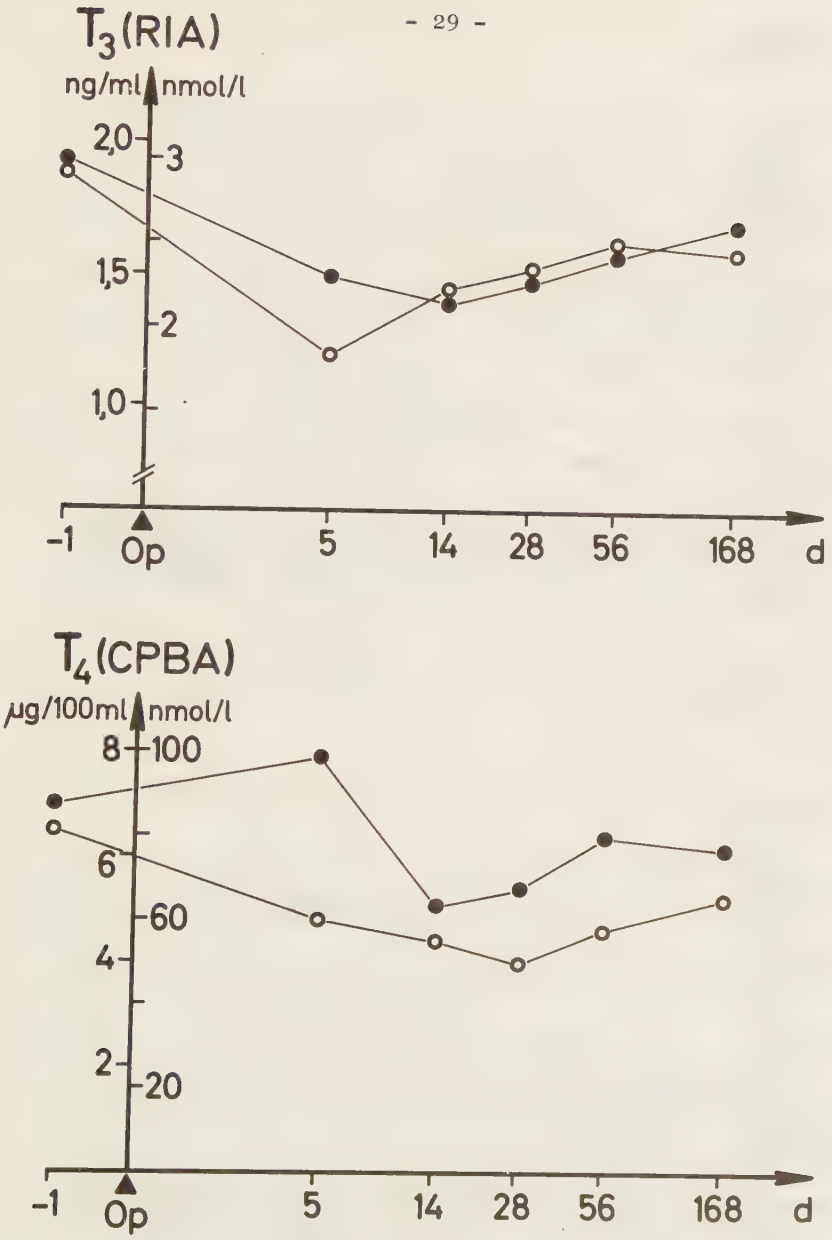

Abb. 16: Verlauf des Medians des T_3(RIA) und des T_4(CPBA) in Abhängigkeit vom TSH_{30}-Spiegel.
• $TSH_{30} \leq$ 30 mU/l 24 Wochen post operationem (n = 13)
o $TSH_{30} >$ 30 mU/l 24 Wochen post operationem (n = 12)

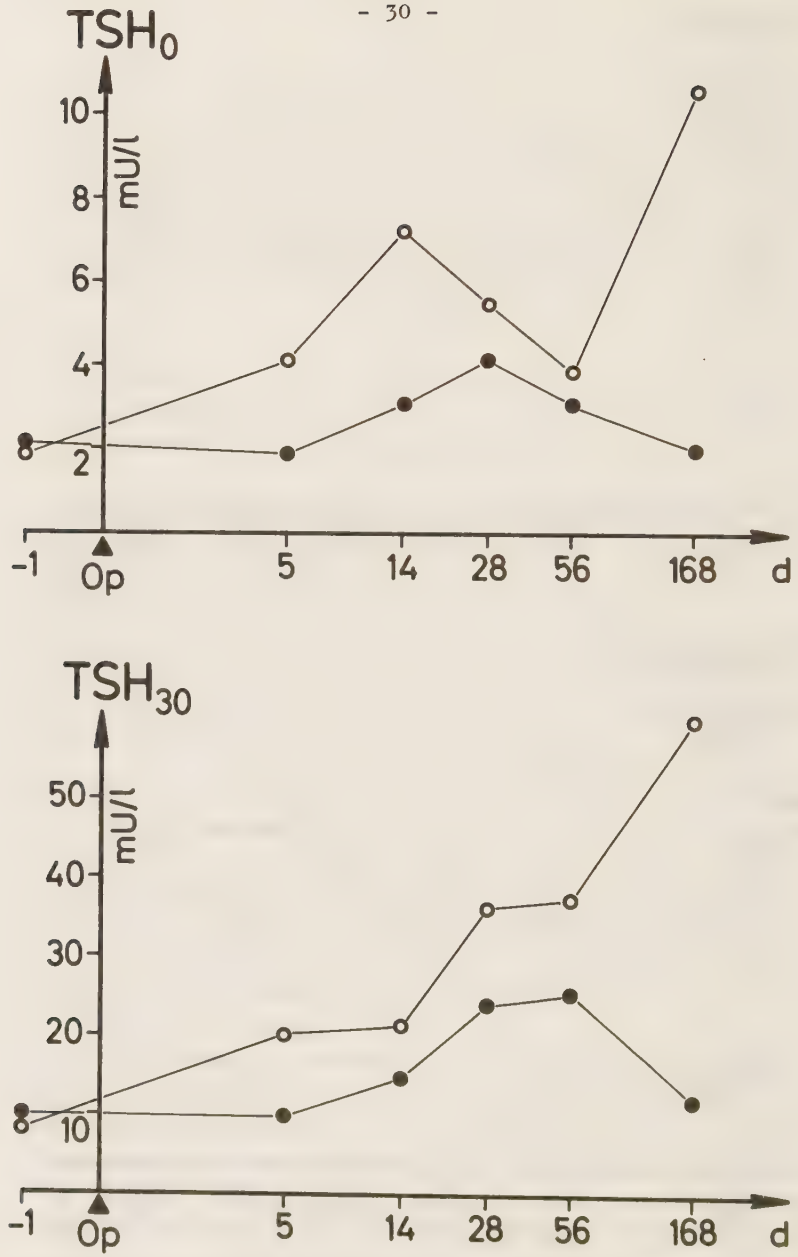

Abb. 17: Verlauf des Medians des TSH_0 und des TSH_{30} in Abhängigkeit vom TSH_{30}-Spiegel.
• $TSH_{30} \leq 30$ mU/l 24 Wochen post operationem (n = 13)
o $TSH_{30} > 30$ mU/l 24 Wochen post operationem (n = 12)

Die Mediankurve des TSH_0 steigt bei der Gruppe mit normaler TRH-Antwort ab dem 5. Tag postoperativ relativ schwach an, erreicht 4 Wochen post operationem ein Maximum und geht nach 24 Wochen auf das Ausgangsniveau vor der Operation zurück (Abb. 17 oben). Dagegen steigt der TSH_0 bei der Gruppe mit $TSH_{30} > 30$ mU/l (am Ende des Beobachtungszeitraumes) zunächst bis zur 2. Woche an, fällt dann bis zur 8. Woche wieder ab, gefolgt von einem neuerlichen Anstieg bis zum Ende der Beobachtung.
Der TSH_{30} zeigt bei der Gruppe mit normaler TSH-Antwort ein ähnliches Verhalten wie der TSH_0 auf höherem Niveau (Abb. 17 unten). Der Median bleibt stets weit unter der oberen Normgrenze. Bei der Patientengruppe mit erhöhtem TSH_{30}-Spiegel zum Zeitpunkt 24 Wochen nach der Operation steigt dagegen die Kurve während des gesamten Beobachtungszeitraumes stark an. Der Median überschreitet nach 4 Wochen die obere Normgrenze; ein Rückgang ist auch am Ende des Beobachtungszeitraumes nicht abzusehen.

3.7 Ein Fall von klinisch manifester Hypothyreose

Im Rahmen dieser Längsschnittstudie konnte eine der 26 Patientinnen nicht in den statistischen Vergleich einbezogen werden, da sie 4 Wochen post operationem eine klinisch manifeste Hypothyreose zeigte. Damit bestand die Indikation für eine sofortige Gabe von Schilddrüsenhormonen.
Präoperativ wurde die Diagnose "Struma nodosa Grad I mit kaltem Knoten bei euthyreoter Stoffwechsellage" gestellt. Die nach beidseitiger Strumaresektion gestellte histologische Diagnose lautete "Kolloidhaltige Knotenstruma, kein Anhalt für Malignität". Im postoperativ angefertigten Szintigramm mit Tc-99m kam eine sehr kleine Restschilddrüse zur Darstellung: Im Bereich des li. Schilddrüsenlappens war keine Speicherung erkennbar, rechts zeigte sich eine Nuklidanreicherung mit einem Durchmesser von 2 cm.

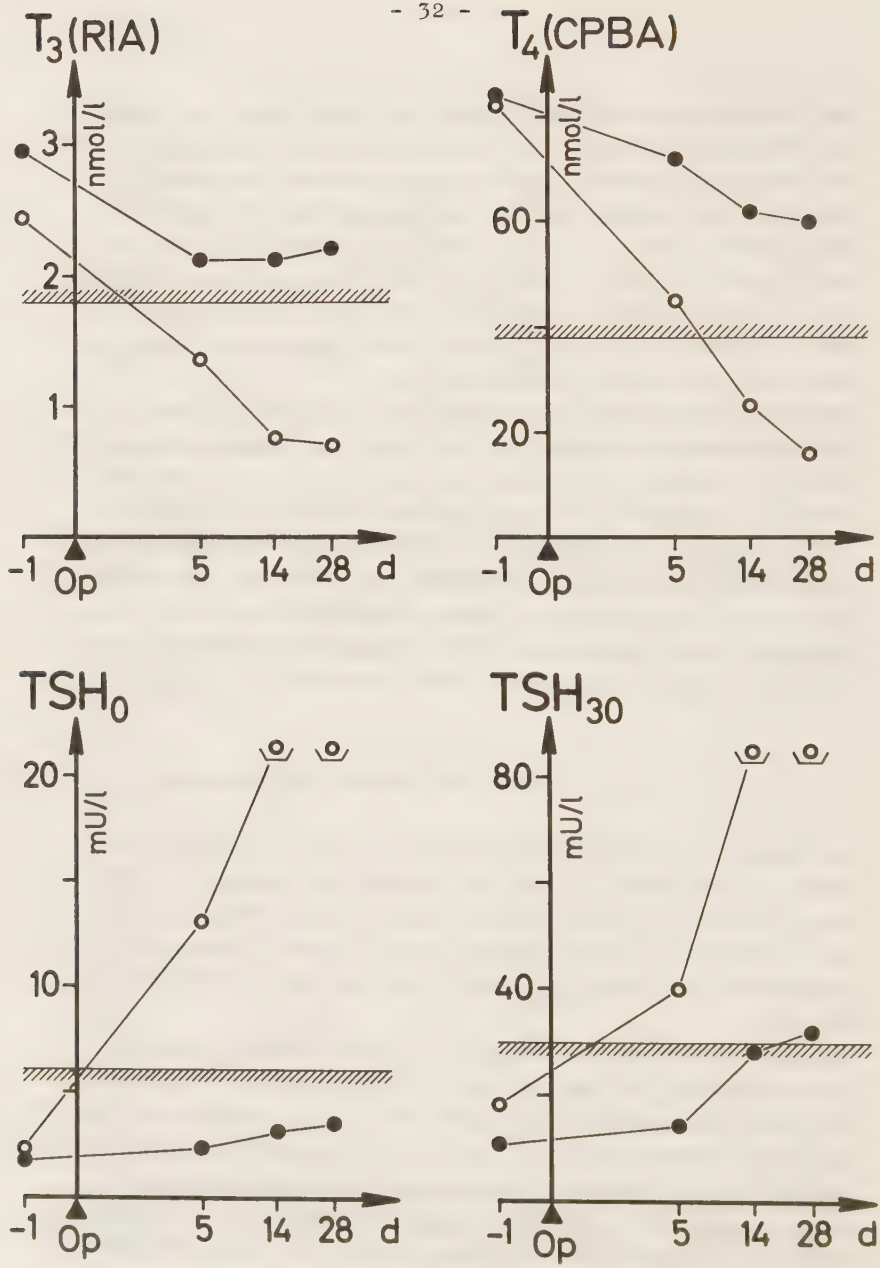

Abb. 18: o——o Kurve einer klinisch manifest hypothyreoten Patientin.
●——● Verlauf des Medians aller Patienten (n = 25)
Grenze des klinischen Normbereichs

5 Tage nach der Operation bot die Patientin außer einer rauhen Stimme klinisch keine weiteren Symptome für das Vorliegen einer Hypothyreose. 2 Wochen nach Strumaresektion war die Stimme unauffällig, die Patientin klagte aber über kalte Hände. Zu diesem Zeitpunkt waren alle Parameter der In-vitro-Diagnostik bereits deutlich pathologisch im Sinne einer Schilddrüsenunterfunktion verändert (Abb. 18). In der 4. postoperativen Woche waren dann auch die entsprechenden anamnestischen und klinischen Merkmale zu beobachten: Körpergewichtszunahme um 2 kg, kalte Hände, rauhe und heisere Stimme, Ödeme der Augenlider, Herzstechen, Übelkeit, Schwindel, starke Müdigkeit, vermehrtes Schlafbedürfnis und verminderter Antrieb. In dieser Situation wurde eine entsprechende Substitutionstherapie für notwendig erachtet. Die Patientin mußte aus der Längsschnittstudie genommen werden (vergl. 2.1).

4. DISKUSSION

4.1 Laborwerte und klinischer Befund nach Resektion euthyreoter Knotenstrumen

4.1.1 Aussagekraft klinischer Symptome

Eine Korrelation zwischen schilddrüsenspezifischem Laborbefund und klinischen Symptomen konnten wir nicht feststellen.

Lediglich bei einer Patientin waren sowohl die klinische Symptomatik als auch die spezifischen In-vitro-Test-Parameter im Sinne einer Hypothyreose verändert. Dies war diejenige Patientin, die 4 Wochen post operationem eine klinisch manifeste Unterfunktion der Schilddrüse entwickelt hatte.

Die postoperative Veränderung des Halsumfanges erwies sich als eine Funktion der Resorption der durch den chirurgischen Eingriff bedingten Infiltration (vgl. Abb. 11).
Bei der Interpretation der genannten Abbildung ist jedoch zu beachten, daß von 25 Patienten nur 5 Patienten am Ende des Untersuchungszeitraumes ein Minimum des Halsumfanges aufweisen. Alle übrigen 20 Patienten zeigen zu einem früheren Zeitpunkt das Minimum. Eine Wiederzunahme des Halsumfanges könnte als Hinweis für eine beginnende Rezidivstruma dienen.
Ein Minimum des Körpergewichts wird 5 Tage post operationem erreicht. Leichte Gewichtszunahmen über die Ausgangswerte sind bei der Hälfte der Patienten festzustellen, was zufallsbedingt sein dürfte. Jedenfalls war eine Korrelation zu den stark erhöhten TSH-Spiegeln nicht feststellbar.

Ein Zusammenhang zwischen klinischer Symptomatik und Laborparametern war bei den untersuchten, klinisch euthyreoten Patienten nicht nachweisbar. Es ist allerdings denkbar, daß die Spezifität der "weichen" klinischen Daten nicht

ausreicht, um einen Zusammenhang sichtbar zu machen. Eine Korrelation wäre möglicherweise nachweisbar, wenn alle Untersuchungen bei jedem Patienten vom gleichen Untersucher durchgeführt würden. Darüber hinaus wäre der Einsatz technischer Hilfsmittel zu erwägen (elektrische Messung der Hauttemperatur usw.).
So ist die klinische Symptomatik zwar wertvoll für eine Ausschlußdiagnostik, ihr Stellenwert kann hingegen mit statistischen Methoden anhand der geringen Patientenzahl nicht demonstriert werden.

4.1.2 Bedeutung nichtschilddrüsenspezifischer Laborparameter

Sämtliche nichtschilddrüsenspezifischen Laborparameter unserer Untersuchung liegen während des gesamten Untersuchungszeitraumes in den entsprechenden Normbereichen. Offensichtlich sind alle diese Laborparameter weder ausreichend sensitiv noch ausreichend spezifisch. Dies war nach unseren Erfahrungen aus der Patienten-Nachsorge unserer Schilddrüsen-Sprechstunde nicht anders zu erwarten.

Auch der Serumcholesterinspiegel besitzt - entgegen früheren Ansichten - nur eine geringe Aussagefähigkeit bezüglich der Frühdiagnostik von Schilddrüsenfunktionsstörungen (11,19,25). Nur bei klinisch manifester Unterfunktion der Schilddrüse zeigt sich ein entsprechend erhöhter Wert des Serumcholesterinspiegels.

4.1.3 Schilddrüsenspezifische In-vitro-Diagnostik

Der Vergleich des zeitlichen Verlaufs der Mediane der In-vitro-Test-Parameter (vgl. Abb. 3,6,10) zeigt, daß die einzelnen Kurven zu verschiedenen Zeitpunkten ein Minimum oder Maximum erreichen. So sind der T_3-Spiegel (vgl. Abb. 3 oben) und der T_3U-Wert (vgl. Abb. 6 oben) bereits 5 Tage postoperativ erniedrigt; anschließend erholen sie sich wie-

der, wobei jedoch der T_3-Spiegel sein Ausgangsniveau nicht mehr erreicht. Dagegen befinden sich sowohl der Thyroxinspiegel als auch der FT_4-I erst nach 4 bzw. 2 Wochen post operationem auf ihrem tiefsten Stand (vgl. Abb. 3 unten und Abb. 6 unten). Dieser Befund läßt zunächst die Vermutung zu, daß wesentlich mehr Trijodthyronin in der Schilddrüse entsteht und nicht peripher durch Konversion gebildet wird, als dies allgemein angenommen wird. Diese Aussage darf nicht verallgemeinert werden, trifft aber für diese spezielle Situation der frühen postoperativen Zeit zu, wie dies bereits verschiedene Autoren zeigen konnten (8,27,28,32). Eine weitere Erklärung bietet die unterschiedliche Verweilzeit von T_3 und T_4 im Organismus, da die pharmakologische Halbwertszeit von T_3 bei 1 - 2 Tagen, die des T_4 bei 6 - 8 Tagen liegt.

Eine Ursache der unterschiedlichen Kurvenverläufe könnte auch sein, daß bei bestimmten Erkrankungen, postoperativ, im Hungerzustand und nach Medikamentenverabreichungen die periphere Konversion von Thyroxin zu Trijodthyronin vermindert ist, was sich in den Abbildungen 1,2,3,6 als ein postoperativ zunächst nahezu gleichbleibender Thyroxinspiegel bei stark abfallendem Trijodthyroninspiegel äußert. REINWEIN nennt als Ursachen verminderter Konversion eine Reihe von Erkrankungen und Medikamenten sowie den Zustand nach Operation, Hungerzustand sowie eine kohlenhydratarme Diät (28), was im Sinne eines vorübergehenden Schutzmechanismus interpretiert werden kann.

Der postoperative Zeitraum, in dem möglicherweise eine verminderte Konversion vorliegt, der aber auch geprägt ist vom Abbau des präoperativ reichlich vorhandenen Thyroxins, dürfte etwa 2 Wochen post operationem beendet sein. Zu diesem Zeitpunkt ist ein deutlicher Abfall des Thyroxinspiegels bei gleichzeitigem leichten Anstieg des T_3 (vgl. Abb. 3) zu verzeichnen. Dies spricht dafür, daß zu diesem Zeitpunkt die direkt durch die Operation bedingten In-vitro-Test-Veränderungen beendet sind. Damit steht zu erwarten, daß ab dieser Zeit die In-vitro-Test-Parameter für die Prognose Bedeutung erlangen.

Da sowohl der TSH-Basisspiegel als auch der TSH-Spiegel nach TRH-Gabe erst in der 4. postoperativen Woche ihre höchsten Werte erreichen, spricht manches dafür, mit der Durchführung einer postoperativen Schilddrüsenfunktionsdiagnostik bis zu diesem Zeitpunkt abzuwarten.
Zu langes Abwarten ohne Diagnostik und Therapie würde also bedeuten, den Patienten dem strumigenen Effekt des TSH für viele Wochen auszusetzen, ohne dadurch günstigere diagnostische Möglichkeiten zu erhalten. Nach Abwägen aller Gesichtspunkte halten wir auf Grund der vorliegenden Studie einen Zeitraum von 3 - 4 Wochen nach Strumaresektion zur Durchführung der ersten postoperativen In-vitro-Diagnostik für am geeignetsten.

In Anlehnung an andere Autoren definieren wir die subklinische Hypothyreose als ein asymptomatisches Stadium, in dem eine verminderte Schilddrüsenaktivität zur Erhaltung einer euthyreoten Stoffwechsellage durch eine gesteigerte TSH-Ausschüttung kompensiert ist (13,25). Diesem Zustand entspricht in der vorliegenden Arbeit folgende Konstellation der In-vitro-Test-Parameter: $TSH_0 > 6{,}0$ mU/l, $TSH_{30} > 30{,}0$ mU/l; gleichzeitig zeigen T_3U, T_3 (RIA), T_4 (CPBA) und FT_4-I zwar eine geringe Veränderung zur hypothyreoten Stoffwechsellage hin, liegen aber noch innerhalb des jeweiligen Normbereiches.
In Übereinstimmung mit anderen Autoren können wir hieraus schließen, daß sowohl der TSH-Basisspiegel als auch der TRH-Test zur Diagnose der latenten bzw. subklinischen Hypothyreose geeignet ist (3,14,15,22,31). Die Messung des TSH-Basisspiegels entspricht einer Erfassung des tatsächlich pathogenetisch wirksamen Prinzips. Die Messung des TSH_{30} stellt eine Belastungsprobe des hormonellen Regelkreises dar, kommt aber unter In-vivo-Bedingungen nicht vor.

In der vorliegenden Arbeit weisen alle Patienten, die einen erhöhten TSH-Basisspiegel haben, auch einen erhöhten TSH_{30} auf. Zusätzlich ist jedoch bei einigen Patienten, deren

TSH-Basisspiegel normal ist, der TSH_{30} pathologisch erhöht. Es stellt sich die Frage, ob auch diese Patienten als latent hypothyreot zu interpretieren sind.
Da im Organismus vermutlich nur die TSH-Menge pathogenetisch wirksam ist, die mit dem TSH-Basisspiegel gemessen wird, und der Nachweis dafür, daß ein erhöhter TSH_{30} im weiteren Verlauf zu einer manifesten Hypothyreose führt, fehlt, empfehlen wir die Messung des TSH-Basisspiegels zur Diagnose der latenten Hypothyreose.

4.2 Beeinflussung der In-vitro-Diagnostik durch Heparin

Bei der relativ geringen Patientenzahl der vorliegenden Arbeit und der niedrigen Dosierung von Liquemin® konnten wir keinen Einfluß auf die In-vitro-Testwerte erkennen. Andere Autoren geben - allerdings bei höherer Dosierung von Heparin - teils erniedrigte und teils erhöhte T_3U-Werte an (Literatur bei (33)). Übereinstimmend fanden alle ein leichtes Ansteigen des Thyroxinspiegels und leichtes Abfallen des TSH-Basisspiegels unter Heparineinfluß.

4.3 Einfluß von ein- und beidseitiger Strumaresektion auf die Schilddrüsenfunktion

Es wurde bei 18 Patienten die beidseitige, bei 7 Patienten die einseitige Strumaresektion durchgeführt. Die Patienten, bei denen als Vorgehen die beidseitige Resektion gewählt wurde, zeigten eine ausgeprägtere Trijodthyroninerniedrigung, ebenso einen deutlicheren Abfall des Thyroxinspiegels (vgl. Abb. 12) und des FT_4-I als die Patienten mit einseitiger Resektion. Umgekehrt zeigen die Patienten mit einseitiger Resektion ein geringeres Ansteigen des TSH_0 und des TSH_{30} (vgl. Abb. 13). Dieses differente Verhalten hat vermutlich in erster Linie seine Ursache nicht in der unter-

schiedlichen Größe der Restschilddrüse (29). So konnten auch wir keine Korrelation zwischen der szintigrafischen Flächenausdehnung der Restschilddrüse und den Werten der In-vitro-Test-Parameter nachweisen. In Einklang mit anderen Autoren sehen wir die Erklärung dieses Sachverhaltes darin, daß bei einseitiger Struma mit Solitärknoten die restliche Schilddrüse präoperativ nicht pathologisch verändert ist und folglich nach dem operativen Eingriff leichter eine Kompensation ohne Störung des Schilddrüsenregelkreises erreichen kann (22,31). Es wird bei diesem Eingriff fast nur degenerativ verändertes Gewebe entfernt, das funktionsfähige Schilddrüsengewebe bleibt erhalten.
Bei denjenigen Patienten, bei denen die beidseitige Strumaresektion indiziert war, darf man davon ausgehen, daß präoperativ eine pathologische Veränderung der Gesamtschilddrüse vorlag. So wird verständlich, daß Patienten mit beidseitiger Schilddrüsenresektion postoperativ - während des Beobachtungszeitraumes - stärker im Sinne einer Hypothyreose veränderte In-vitro-Test-Parameter zeigen, da weniger Schilddrüsengewebe belassen wird und dieses Gewebe darüber hinaus teilweise regressiv verändert sein dürfte.
In geringerem Maße könnte das unterschiedliche Verhalten beider Patientengruppen auch dadurch bedingt sein, daß bei beidseitiger Schilddrüsenresektion die Schilddrüse durch die wesentlich stärkeren Manipulationen kurzfristig stärker irritiert wird als bei einseitiger Resektion. Die stärkere Irritation des Organs könnte postoperativ das Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage erschweren.
Das Ergebnis des vorliegenden Vergleichs würde dafür sprechen, nur eine einseitige Strumaresektion durchzuführen.

4.4 Ansätze zu einer differenzierten Rezidivprophylaxe

Einige Autoren (1,22,31) befürworten eine differenzierte Rezidivprophylaxe, die an der Höhe des postoperativen TSH_0,

des TSH_{30} oder des ΔTSH orientiert ist. So schlagen WAHL et al. (31) folgende Gruppeneinteilung vor:

Gruppe I: Unterer Normbereich ($TSH_0 < 3$ mU/l, $\Delta TSH < 8$ mU/l);
Gruppe II: Mittlerer Normbereich ($TSH_0 < 6$ mU/l, ΔTSH 8 bis < 16 mU/l);
Gruppe III: Oberer Normbereich ($TSH_0 < 6$ mU/l, ΔTSH 16 bis < 24 mU/l);
Gruppe IV: Hypothyreoter Bereich ($TSH_0 > 6$ mU/l, $\Delta TSH > 24$ mU/l).

In Übereinstimmung mit zahlreichen Autoren (1,3,12,13,15,16, 17,20,22,28,31) halten auch wir den erhöhten TSH-Basisspiegel allein für den wesentlichen pathogenetischen Faktor unter den Ursachen für die Rezidivstruma.
Therapeutisch schlagen WAHL et al. (31) vor:

Gruppe I: Beobachtung ohne Therapie;
Gruppe II: Sicherstellung einer ausreichenden Jodzufuhr;
Gruppe III und IV: Suppressionstherapie mit L-Thyroxin.

In unserer Arbeit haben wir das Untersuchungsgut nach zwei verschiedenen Gesichtspunkten in Gruppen eingeteilt. Zunächst entsprechend der Höhe des TSH_0 24 Wochen post operationem. Hierbei weist eine Gruppe einen $TSH_0 \leq 6{,}0$ mU/l auf ($n = 18$), die andere Gruppe einen Wert $> 6{,}0$ mU/l ($n = 7$). Die Abb. 9, 10 und 11 zeigen, daß die postoperativen Hormonspiegelveränderungen zwar in der Tendenz für alle Patienten zutreffen, besonders stark aber bei den Patienten mit einem erhöhten TSH-Basisspiegel ausgeprägt sind. Einen zweiten Versuch der Differenzierung von Gruppen von mehr oder weniger stark rezidivgefährdeten Patienten haben wir unternommen, indem wir Kriterien des TRH-Tests anwendeten: Es wurde eine Gruppe gebildet, die in der 24. postoperativen Woche einen $TSH_{30} \leq 30{,}0$ mU/l zeigte ($n = 13$). Die 2. Gruppe wurde von denjenigen Patienten gebildet, die einen $TSH_{30} > 30$ mU/l in der 24. postoperativen Woche hatten ($n = 12$).

Auch hier treffen die für alle Patienten (n = 25) beschriebenen Veränderungen in der Tendenz zu, sind aber bei derjenigen Gruppe, die einen $TSH_{30} > 30$ mU/l aufwies, wesentlich stärker im Sinne einer postoperativen Hypothyreose ausgepräggt (Abb. 12,13,14,15).
Die Betrachtung der Einzelpatienten zeigt, daß alle Patienten, die 24 Wochen post operationem einen $TSH_0 > 6,0$ mU/l aufweisen, gleichzeitig einen TSH_{30}-Spiegel > 30 mU/l besitzen. Zusätzlich zeigen jedoch mehr Patienten einen erhöhten TSH_{30}-Wert in der 24. Woche nach der Operation als einen erhöhten TSH_0-Wert.

Unsere Ergebnisse decken sich mit denen von der Arbeitsgruppe von HÜFNER (22) und WAHL (31). Es ist zu vermuten, daß mit der Bestimmung des TSH_0 und des TSH_{30} ausreichende Möglichkeiten zur Differenzierung eines erhöhten oder normalen Risikos für ein Strumarezidiv zur Verfügung stehen. Von dieser diagnostischen Grundlage ausgehend, erschiene es durchaus sinnvoll, eine differenzierte Strumarezidivprophylaxe durchzuführen. Gegen das differenzierte Vorgehen spricht jedoch die erfahrungsgemäß niedrige Compliance der Patienten, die durch ein differenziertes Vorgehen bei den Strumaresezierten sicher noch verschlechtert wird.

4.5 Empfehlung der generellen Strumarezidivprophylaxe

Die mit der generellen Strumarezidivprophylaxe gemachten Erfahrungen sind unterschiedlich gut. Bei konsequenter postoperativer Schilddrüsenhormongabe konnten z.B. GERDES et al. (16) in einem Zeitraum von 8 Jahren kein einziges Rezidiv feststellen. Bei den von uns betreuten Patienten müssen wir oft die Erfahrung machen, daß trotz intensiver Aufklärung auch bei Durchführung einer generellen Prophylaxe mit L-Thyroxin manche Patienten bereits innerhalb der ersten 2 Jahre nach Operation die angeordnete Medika-

tion nicht einhalten. Dies wird verständlich, wenn man bedenkt, daß sich der Patient unter Einnahme der verordneten Medikamente gesund fühlt und beim Absetzen des Präparats keine unmittelbare Verschlechterung seines Zustandes wahrnehmen kann.
Trotzdem führt u.E. ein differenziertes Vorgehen zu einer Verunsicherung der Gesamtheit der strumaresezierten Patienten. Dies wird deutlich an einem Beispiel: Im Wartezimmer einer Praxis unterhalten sich zwei strumaresezierte Patienten über die ihnen vom Arzt verordneten Schilddrüsenhormone. Im Falle der differenzierten Prophylaxe wird derjenige Patient, bei dem die Indikation zu einer Einnahme von L-Thyroxin gegeben ist, von seinem Gesprächspartner hören, daß er mit Einverständnis des Arztes keine Schilddrüsenhormone einnehme. Dies wird auch bei dem prophylaxebedürftigen Patienten den Schritt zum Absetzen der Medikation wesentlich erleichtern. Außerdem erscheint es besonders problematisch, dem praktizierenden Arzt ein differenziertes Vorgehen vorzuschlagen, denn je differenzierter man empfiehlt, um so wahrscheinlicher ist es, daß von der Empfehlung abgewichen wird (22).
Diese Argumente sollten zeigen, daß zu erwarten ist, daß im Zuge einer differenzierten Prophylaxe noch mehr Patienten eine dringend indizierte postoperative Schilddrüsenhormoneinnahme selbst absetzen, als es unter den Bedingungen einer generellen Strumarezidivprophylaxe ohnehin der Fall ist. Die Folgen der nicht durchgeführten, aber indizierten Prophylaxe reichen im Einzelfall von der latenten hypothyreoten Stoffwechsellage über die Bildung einer Rezidivstruma bis zum erhöhten Karzinomrisiko hin (1,2,12,16, 18,23).
Nebenwirkungen oder Schädigungen einer in therapeutischen Dosen von 50 - 100 µg L-Thyroxin verabreichten lebenslangen Prophylaxe mit Schilddrüsenhormonen sind nicht zu erwarten, wenn auch entsprechende Mitteilungen in der Literatur fehlen.

Wir empfehlen deshalb nach Resektion euthyreoter Strumen weiterhin die generelle Langzeitbehandlung mit L-Thyroxin. Diese ist im allgemeinen im Sinne einer Rezidivprophylaxe zu verstehen, kann aber im Einzelfall auch eine Substitutionsbehandlung darstellen. Die Dosishöhe kann mit Hilfe des TRH-Tests individuell eingestellt werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen einer Längsschnittuntersuchung wurden bei 26 Patientinnen, die wegen einer euthyreoten Knotenstruma reseziert wurden, 1 Tag präoperativ, 5, 14, 28, 56 und 168 Tage postoperativ ohne Verabreichung von Schilddrüsenhormonen folgende Schilddrüsenparameter überwacht: Anamnestische Merkmale und klinische Befunde; Szintigramme der Schilddrüse mit Tc-99m; schilddrüsenspezifische In-vitro-Test-Parameter wie T_3U, T_3(RIA), T_4(CPBA), FT_4-I, TSH_0 und TSH_{30}.

Der Trijodthyroninspiegel erreichte fünf Tage postoperativ seinen tiefsten Wert, stieg wieder leicht an, blieb aber während des gesamten Untersuchungszeitraumes signifikant erniedrigt. Thyroxinspiegel und FT_4-I gingen nach der Operation langsamer zurück und erreichten später als T_3, erst in der 3. bis 4. Woche post operationem, ein Minimum. TSH_0 und TSH_{30} zeigten 4 Wochen nach der Operation eine maximale Erhöhung.
Die Gesamtkonstellation der In-vitro-Test-Parameter zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten macht deutlich, daß die Schilddrüsenfunktion postoperativ in der 4. Woche nach der Operation am meisten in Richtung einer Hypothyreose verändert ist. Hier wurden jeweils die höchsten Abweichungen von den präoperativen Ausgangswerten erreicht.

Die Einteilung der Patienten in 2 Gruppen nach dem Ausmaß des operativen Eingriffs zeigte, daß die Patienten mit einseitiger Resektion ohne Schilddrüsenhormontherapie im ersten halben Jahr nach der Operation eine geringere Tendenz zur Entwicklung einer postoperativen Hypothyreose besitzen als diejenigen Patienten, bei denen die beidseitige Resektion durchgeführt wurde. Dieser Befund würde nahelegen, bei allen Patienten, bei denen die präopera-

tive Diagnostik oder der intraoperative Befund nicht zur beidseitigen Strumaresektion zwingt, nur eine einseitige Strumaresektion durchzuführen.

Nach den Ergebnissen unserer Studie wäre eine generelle Langzeittherapie mit Schilddrüsenhormonen zu empfehlen. Ein differenziertes therapeutisches Vorgehen nach dem Ergebnis der Kontrolluntersuchungen läßt befürchten, daß ein großer Teil der Patienten die Langzeitbehandlung abbricht oder reduziert. Auf die postoperative Bestimmung der In-vitro-Test-Parameter in größeren Abständen sollte nicht verzichtet werden, um auch prognostische Hinweise für den Einzelfall zu bekommen.

An dieser Stelle möchte ich dem Referenten,

Herrn Professor Dr.med. Wilhelm Börner,

für die freundliche Überlassung des Themas sowie für seine Unterstützung meiner Arbeit bei allen anstehenden Problemen danken.

Herrn Professor Dr.med. Ernst Kern

danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Mein besonderer Dank gilt

Herrn Akademischen Direktor,

Diplom-Physiker Erich Moll

für seine wertvolle Beratung bei der Durchführung dieser Arbeit und seine unermüdliche Hilfsbereitschaft.

Herrn Oberarzt Dr.med. Christoph Reiners und

Herrn Dr.med. Günter Ruppert

danke ich für die Hilfe bei den verschiedensten Problemen und ihre nützlichen Hinweise beim Erstellen der Arbeit.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

(1) ARLT, B., ARLT, E., BRINKMANN, W., BEYER, H.-K.:
Untersuchungen zur thyreotropen Partialfunktion des HVL nach Schilddrüsenoperationen.
Med. Welt 31 (1980) 550-555

(2) BECKER, TH., MARKGRAF, E., ZINNER, P.:
Zum Problem der Rezidivstruma und ihrer Prophylaxe.
Zentralblatt für Chirurgie 38 (1971) 1320-1326

(3) BÉLANGER, R., BERGERON, D., BELLABARBA, D., BÉDARD, S.:
Le rôle du dosage de la TSH en pathologie thyroïdienne.
Union medical du Canada 103 (1974) 643-647

(4) BÖRNER, W.:
Rationelle Diagnostik von Schilddrüsenkrankheiten.
Med. Welt 29 (1978) 1063-1068

(5) BÖRNER, W., LAUNTSCH, M., MOLL, E., RAUH, E.:
Verbesserung der klinischen Hyperthyreosediagnostik mit Hilfe eines einfachen Punktesystems.
Dtsch. med. Wschr. 45 (1968) 2173-2174

(6) BÖRNER, W., GREHN, S., MOLL, E., POHNER, A., RAUH, E., RUPPERT, G.:
Aktuelle Probleme bei der Durchführung und Interpretation nuklearmedizinischer Schilddrüsentests.
11. Bayer. Internistentgg., München, Dezember 1971, Schriftenreihe d. Bay. Landesärztekammer 31 (1972) 96-104

(7) BÜRGI, H.:
Neuere Aspekte der Pathophysiologie der Schilddrüse.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 61 (1977) 154-161

(8) BURR, W.A., GRIFFITHS, R.S., BLACK, E.G., HOFFENBERG, R.:
Serum triiodothyronine and reverse triiodothyronine concentrations after surgigal operation.
The Lancet 27 (1975) 1277-1279

(9) COCCHIERI, G., SALABE, G.B., CAPEZZUTO, E.:
Long-term critical evaluation of hypothyroidism after subtotal thyroidectomy for thyrotoxicosis.
Minerva Med. 67 (1976) 3871-3880

(10) CODACCIONI, J.L., AQUARON, R., JAQUET, PH., MOURET, P., VAGUE, J.:
Étude de la fonction hypophyso-thyroïdienne par la T.R.H. synthétique en pathologie thyroïdienne.
Ann. endocrinol. 33 (1972) 317-330

(11) CORRENS, H.-J., NOWACK, W., PINK, V., MENG, W., KIRSCH, G., ELGETI, A.:
Schilddrüsenfunktionsdiagnostik nach Strumektomie.
Rad. Diagn. 16 (1975) 759-763

(12) ERDT, A., BOTTERMANN, P., FISCHER, M., HÖR, G., THEISINGER, W.:
Früherkennung der Rezidivgefährdung Strumektomierter mit Hilfe des TSH-Serumspiegels.
Langenbecks Arch. Chir. Suppl. (1975) 465-467

(13) EVERED, D.C., ORMSTON, B.J., SMITH, P.A., HALL, R., BIRD, D.:
Grades of hypothyroidism.
Brit. med. J. 17 (1973) 657-662

(14) FLASSE, C., BECKERS, C.:
Importance de l'épreuve de la stimulation a la "Thyrotropin-Releasing Hormone" (T.R.H.) dans les dysfonctionnements thyroïdiens latents.
Ann. endocrinol. 35 (1974) 195-198

(15) GEMSENJÄGER, E., STAUB, J.J., GIRARD, J.:
Untersuchung des TSH vor und nach TRH-Stimulation bei blander Struma und Rezidivstruma.
Helv. chir. Acta 42 (1975) 81-84

(16) GERDES, H.:
Die Behandlung von Kranken nach Schilddrüsenoperationen.
Internist 17 (1976) 270-275

(17) GOEBEL, R.:
Neue Aspekte und Ergebnisse der Strumarezidivprophylaxe.
Wien. med. Wschr. 40 (1977) 3-23

(18) GORDIN, A., SAARINEN, P., PELKONEN, R., LAMBERG, B.-A.:
Serum thyrotrophin and the response to thyrotrophin-releasing hormon in symptomless autoimmun thyroiditis and in borderline and overt hypothyroidism.
Acta endocrinologica 75 (1974) 274-283

(19) HADNAGY, C.S., LUKACS, K., GYERGYAY, F., GABOR, V., SERESTER, T., PUIA, A.:
Die Schilddrüse im Alter.
Z. Alternsforsch. 24/4 (1971) 343-353

(20) HAMILTON, W., HUTCHINSON, J.H.:
Raised serum TSH in hypothyroidism.
Archives of disease in childhood 50 (1975) 567-569

(21) HÖR, G., KOHLHOFF, U., BOTTERMANN, P., NITZ, D., SCHMID, L., LANGHAMMER, H., PAPST, H.W.:
Radioimmunologische TSH-Spiegelkontrollen vor und nach TRH-Gabe.
Med. Klin. 73 (1978) 945-950

(22) HÜFNER, M., WAHL, R., MÜLLER, B., GRUSSENDORF, M., RÖHER, D.:
Untersuchungen zur Frage der Rezidivprophylaxe nach Operation euthyreoter Strumen und autonomer Adenome.
In: Schilddrüse 1977, Hrsg.: B. Weinheimer, J. Jung, B. Gloebel; Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1978) 49-61

(23) KÖNIG, M.P.:
Hypothyreose - Klinik und Therapie.
Therapiewoche 27 (1977) 4732-4741

(24) KOPPENHAGEN, K. u.a.:
Klinisch-experimentelle Ergebnisse mit Heparin-Dihydroergotamin.
Dtsch. med. Wschr. 102 (1977) 1374-1378

(25) NILSSON, G., NORDLANDER, S., LEVIN, K.:
Studies on subclinical hypothyroidism with special reference to the serum lipid pattern.
Acta Med. Scand. 200 (1976) 63-67

(26) PICKART, C.R., BAUER, M., HORN, K., KUBICZEK, TH., SCRIBA, P.C.:
Vorteile der direkten Bestimmung des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG) in der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik.
Der Internist 18 (1977) 538-543

(27) RAMSDEN, D.B., PRINCE, H.P., BURR, W.A., BRADWELL, A.R., BLACK, E.G., EVANS, A.E., HOFFENBERG, R.:
The inter-relationship of thyroid hormones, vitamin A and their binding proteins following acute stress.
Clinical Endocrinology 8 (1978) 109-122

(28) REINWEIN, D.:
Diagnose und Differentialdiagnose der Schilddrüsenkrankheiten heute.
Med. Klin. 74 (1979) No. 41, 1471-1483

(29) TWEEDLE, D., COLLING, A., SCHARDT, W., GREEN, E.M., EVERED, D.C., DICKINSON, P.H., JOHNSTON, I.D.A.:
Hypothyroidism following partial thyroidectomy for thyrotoxicosis and its relationship to thyroid remnant size.
Br. J. Surg. Vol. 64 (1977) 445-448

(30) WAGNER, W., HOSSDORF, TH., VOSBERG, H.:
Praktische Bedeutung von altersabhängigen Änderungen der In-vitro-Meßwerte zur Schilddrüsendiagnostik.
Internistische Welt 8 (1979) 285-289

(31) WAHL, R., HORNSTEIN, CH., GRUSSENDORF, M., MEYBIER, H., HÜFNER, M., RÖHER, H.D.:
Ansätze zu einer differenzierten Rezidivprophylaxe nach Strumaresektionen.
In: Chirurgisches Forum 78 für experimentelle und klinische Forschung, Hrsg.: H. Junghans, Suppl. 1978 zu Langenbecks Arch. klin. Chir., vereinigt mit Bruns' Beitr. klin. Chir. S. 161
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg (1978)

(32) WENZEL, K.-W.:
Der TRH - Test zur rationellen und rationalen Schilddrüsendiagnostik.
Dtsch. med. Wschr. 104 (1979) 229-234

(33) ZIMMERMANN, H.:
Beeinflussung der Schilddrüsen-invitro Diagnostik durch extrathyreoidale Erkrankungen und Medikamente.
Diss. Würzburg 1979

L e b e n s l a u f

Persönliche Angaben

Am 16. April 1952 wurde ich als erster Sohn des Schreinermeisters August Weber und seiner Frau Gertrud, geb. Linker, in Schollbrunn im Spessart geboren.

Im Oktober 1980 heiratete ich die Ärztin Angela Schüler.

Ausbildung

Im Herbst 1958 trat ich in die Grundschule in Schollbrunn ein. Ab April 1963 habe ich das Dietrich-Bonhoeffer-Gymnasium in Wertheim am Main besucht. Dort legte ich am 09.06.1971 die Reifeprüfung ab.

Vom 01.07.1971 bis zum 30.06.1973 habe ich in der Luftwaffensanitätsstaffel in Lauda Wehrdienst geleistet.

Zum WS 1973/74 begann ich an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität in Würzburg das Studium der Medizin.
Ärztliche Vorprüfung: August 1975
Staatsexamen: Dezember 1979

Im Jahr 1980 war ich als Stationsarzt im Rhönklinikum in der Psychosomatischen Klinik in Bad Neustadt/Saale tätig.

Seit 01.01.1981 bin ich Assistent an der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Mellrichstadt.

Adelbert Weber

Druck: Böhler-Verlag 87 Würzburg, Seilerstr. 10-10a